

# Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima

---

**Horački, Anamarija**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:849047>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Anamarija Horački

**RESPIRATORNA BOLEST UZROKOVANA  
NESTEROIDNIM PROTUUPALNIM LIJEKOVIMA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr.med.

Specijalistički rad obranjen je 14.7.2020. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. prof. dr. sc. Neven Tudorić

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 72 lista.

## PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Nevena Tudorića.

## ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Nevenu Tudoriću na stručnoj pomoći pri izradi ovoga specijalističkog rada.

Hvala mojoj teti Elizabeti na njezinoj nesebičnoj ljubavi, pomoći i brizi.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja**

Cilj ovog specijalističkog rada bio je prikupiti i analizirati podatke iz znanstvene i stručne literature vezane uz Respiratornu bolest uzrokovanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima (AERD) s naglaskom na postojeće i buduće terapijske mogućnosti.

### **Materijali i metode**

Prilikom izrade ovog rada sustavno je pretražena znanstvena i stručna literatura, trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori u svrhu dobivanja informacija vezanih uz Respiratornu bolest uzrokovanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Za pisanje rada odabrano je 76 radova na temelju kojih su izvedena vlastita razmatranja i zaključci.

### **Rezultati**

Ovaj specijalistički rad daje pregled recentnih istraživanja epidemiologije, patofizioloških mehanizama, kliničkih manifestacija, dijagnostičkih postupaka te aktualnih i potencijalnih terapijskih mogućnosti liječenja Respiratorne bolesti uzrokovane nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

### **Zaključak**

Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima kompleksna je upalna bolest čija patogeneza još uvijek nije do kraja razjašnjena. Iako su bolest i njezine kliničke značajke poznate već

dugi niz godina još uvijek nije poznato što uzrokuje ovu bolest i kako je uspješno liječiti. Kako raste razumijevanje patofiziologije ove bolesti tako raste i broj potencijalnih terapija. Trenutno su fokusu istraživanja biološki lijekovi i antagonisti P2Y<sub>12</sub> i CRTH<sub>2</sub> receptora kao moguće terapijske opcije. Unatoč ovim novim terapijskim opcijama desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom i kasnija prolongirana primjena acetilsalicilne kiseline ostaje specifičan postupak od kojeg koristi ima većina oboljelih od AERD-a. Ovaj postupak dovodi do poboljšanja simptoma bolesti, smanjuje potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida, usporava ponovni rast polipa i dovodi do tolerancije acetilsalicilne kiseline (ASK) i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Da bi se izbjegle komplikacije poput plućne fibroze, remodeliranja dišnih putova pa čak i smrti bolest je potrebno što ranije prepoznati i dijagnosticirati. Trenutno ne postoji pouzdan *in vitro* test za dokazivanje bolesti stoga je oralni provokacijski test acetilsalicilnom kiselinom i dalje zlatni standard za postavljanje dijagnoze. Razvoj osjetljivog i specifičnog biomarkera trebao biti jedan od primarnih ciljeva znanstvenika koji proučavaju ovu bolest. Nesteroidni protuupalni lijekovi često su propisivani i korišteni lijekovi. S obzirom da između NSAIL-a koji su jaki inhibitori COX-1 postoji 100% križna reakcija da bi se izbjegle po život opasne situacije oboljele i njihove obitelji potrebno je na vrijeme upozoriti na ovaj problem. Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici i kao takvi moraju biti upoznati s ovim sindromom kao bi mogli ispravno savjetovati, educirati i pomoći oboljelima od AERD-a koji dolaze u ljekarnu.

## **Objectives**

The aim of this paper was to collect and analyse data from scientific and professional literature regarding the Respiratory disease caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (AERD), with an emphasis on existing and future treatment options.

## **Material and Methods**

In the process of writing this paper, in order to obtain AERD-related information, systematic search of the following sources was conducted: scientific and professional literature, the treatment guidelines applicable at the moment, publications by specialist associations and institutions, the drug database of the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices and other available sources. Seventy-six papers were included in the analysis, based on which considerations and conclusions were deduced.

## **Results**

This paper reviews the recent studies in epidemiology, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic procedures, current and potential AERD treatment options.

## **Conclusion**

AERD is a complex inflammatory disease whose pathogenesis has still not been fully explained. Even though the disease itself and its clinical features have been known for a long number of years, we still do not know what causes this disease and how we can treat it successfully. The number of potential treatments grows with the understanding of the pathophysiology of this disease. Biological drugs and

P2Y<sub>12</sub> and CRTH<sub>2</sub> receptor antagonists are currently in focus as possible treatment options. In spite of these new treatment options, acetylsalicylic acid desensitisation and subsequent prolonged acetylsalicylic acid administration remain the specific procedures that most patients suffering from the disease benefit from. This procedure improves the symptoms of the disease, reduces the need for the administration of systemic corticosteroids, slows down polyp recurrence, improves the quality of life, and leads to acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug tolerance. To avoid complications such as pulmonary fibrosis, airway remodelling and even death, it is essential to recognise and diagnose the disease in time. There is no reliable *in vitro* test available at the moment to provide proof of the disease, and the oral provocation test with acetylsalicylic acid remains the golden diagnosis standard. The development of a sensitive and specific biomarker should be one of the primary objectives for the scientists studying this disease. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are often prescribed and used. Considering the 100% cross-reaction between NSAID, which are strong COX-1 inhibitors, the patients and their families need to be warned about this problem in time in order to avoid life-threatening situations. Pharmacists are the most widely available healthcare workers, and as such need to be informed about this syndrome to be able to provide correct advice, information and help to AERD patients visiting their pharmacies.



# SADRŽAJ

<b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.2. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI .....	3
1.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI .....	4
1.4. DIJAGNOZA BOLESTI .....	12
1.4.1. Oralni provokacijski test .....	12
1.4.2. Inhalacijski provokacijski test .....	14
1.4.3. Nazalni provokacijski test.....	15
1.4.4. Intravenski provokacijski test.....	16
1.4.5. Kompjutorizirana tomografija sinusa .....	16
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	17
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	18
3.1. POSTOJEĆE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI .....	19
3.1.1. Izbjegavanje NSAID i križne reakcije između NSAID-a .....	19
3.1.2. Desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom .....	22
3.1.3. Kortikosteroidi .....	27
3.1.4. Leukotrijenski modifikatori .....	28
3.1.5. Operacija sinusa .....	30
3.1.6. Ostale terapijske mogućnosti .....	31
3.2. NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI .....	34
3.2.1. Biološki lijekovi .....	34
3.2.2. Ostale nove terapijske mogućnosti .....	47
<b>4. RASPRAVA</b> .....	49
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	53
<b>6. LITERATURA</b> .....	54
<b>7. POPIS SKRAĆENICA</b> .....	62
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	64

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima (eng. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease- AERD), klinički je sindrom kojeg karakteriziraju kronični rinosinuitis, sinonazalna polipoza, astma te intolerancija acetilsalicilne kiseline i ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) koji su jaki inhibitori ciklooksigenaze-1 (COX-1). Vezu između astme, nazalne polipoze i preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu (ASK) prvi je otkrio francuski kliničar M. Fernando Widal koji je 1922. godine prvi izveo i postupak desenzibilizacije. Unatoč tome bolest ostaje nepoznata sve do 1968. godine kada o njoj piše američki imunolog Max Samter. Vjerujući da prvi otkriva bolest naziva je Samterova trijada (1). Iako se za ovu bolest koriste različiti nazivi: Widalov sindrom, Samterova trijada, aspirin osjetljiva astma, aspirinska idiosinkrazija i drugi, preferira se naziv AERD jer sugerira da se radi o podležućoj kroničnoj upalnoj bolesti dišnog sustava koja se akutno pogoršava nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (2). Stoga preosjetljivost na lijek nije temeljni etiopatogenetski mehanizam. Trenutno ne postoji pouzdan *in vitro* test za dokazivanje bolesti pa je oralni provokacijski test acetilsalicilnom kiselinom zlatni standard za postavljanje dijagnoze (1). Patogeneza bolesti je izrazito složena i još uvijek nije do kraja razjašnjena. Zna se da uključuje poremećen metabolizam arahidonske kiseline u kojem je smanjena produkcija antiinflamatornih prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) a povećana sinteza proinflamatornih prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) i leukotrijena E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>). Na tkivnoj razini bolest karakterizira kronična eozinofilna upala sluznice sinusa i bronha uz prisutnost degranuliranih mastocita, eozinofila, prirodnih limfoidnih stanica tipa II (ILC2) i trombocita adheriranih na leukocite. Terapija AERD-a svodi se na liječenje podležće kronične upalne bolesti i uključuje: desenzibilizaciju acetilsalicilnom kiselinom, upotrebu intranazalnih, inhalacijskih i oralnih kortikosteroida, leukotrijenskih modifikatora, operaciju sinusa i modifikaciju prehrane (2). Novija saznanja o etiopatogenetskim mehanizmima nastanka bolesti koja su identificirala značaj interleukina 5 (IL-5) otvaraju nove terapijske mogućnosti, primjenu anti IL-5 monoklonskih protutijela: benralizumaba, mepolizubama i reslizumaba. U posljednje vrijeme osobitu pozornost izaziva dupilumab, monoklonsko

protutijelo usmjereno protiv interleukina 4 i 13 (IL-4/ IL13) koji je trenutno prvi i jedini biološki lijek odobren kao dodatna terapija intranazalnim kortikosteroidima za liječenje kroničnog rinosinuitisa i nosne polipoze koji nisu odgovarajuće kontrolirani unatoč primjeni sistemskih kortikosteroida. Osim ovih lijekova istražuju se i neki antagonisti P2Y<sub>12</sub> i CRTH<sub>2</sub> receptora kao nove mogućnosti liječenja AERD-a (2). Iako je s vremenom napravljen značajan pomak u razumijevanju ove bolesti pitanje što uzrokuje AERD još uvijek je neodgovoreno. Dijagnosticiranje i liječenje ove bolesti iziskuje multidisciplinarni pristup uz sudjelovanje pulmologa, alergologa i otorinolaringologa a neizostavna je i uloga ljekarnika s obzirom da su NSAIL-i jedni od najčešće korištenih i propisivanih lijekova. Ljekarnici moraju biti upoznati s ovim kliničkim sindromom kako bi mogli pravilno savjetovati i educirati oboljele.

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Točnu rasprostranjenost AERD-a teško je utvrditi. Oboljeli od astme često su svjesni rizika od primjene NSAIL-a te ih svjesno izbjegavaju dok drugi koji dožive blage reakcije nakon njihove primjene ne povezuju ta dva događaja. Zbog ovih razloga kao i zbog nedovoljne upućenosti medicinskog osoblja bolest često ostaje nedijagnosticirana. Smatra se da je učestalost AERD-a u općoj populaciji 0,3 %-0,9%. Ovaj udio značajno je veći kod astmatičara i procjenjuje se da iznosi 3%-20% dok je kod osoba koje uz astmu imaju kronični rinosinuitis (CRS) i sinonazalnu polipozu (NP) učestalost AERD-a 30%-40% (2). Prvi simptomi bolesti javljaju se između 18-te i 40-te godine života, a prema podacima iz dvije velike studije, najčešće u 29 i 34 godini (3). Bolest je češća, javlja se ranije i ima teži oblik kod žena nego kod muškaraca (omjer 2,3:1). Djeca mlađa od 10 godina rijetko oboljevaju jer se acetilsalicilna kiselina u toj dobi ne propisuje zbog rizika od razvoja Reyovog sindroma. Za sada nije utvrđena rasna ili etnička predispozicija za razvoj AERD-a i bolest je rijetko nasljedna; samo 1%-6% bolesnika prijavilo je postojanje bolesti u obitelji (3).

## 1.2. KLINIČKE ZNAČAJKE BOLESTI

Klinička slika ove bolesti razvija se postupno i zahvaća gornje i donje dišne putove. Bolest najčešće započinje simptomima kroničnog rinitisa: nazalnom kongestijom i rinorejom. Rinitis se s vremenom komplicira i dovodi do eozinofilnog rinosinuitisa i nosne polipoze koja vrlo često uzrokuje hiposmiju ili anosmiju (1). Oboljeli od AERD-a imaju teži oblik nosne polipoze, slabije reagiraju na terapiju i kirurško liječenje od osoba koje toleriraju NSAID-e. Gotovo uvijek je potrebno ponovljeno kirurško liječenje kako bi se simptomi bolesti držali pod kontrolom a kod većine oboljelih polipi počinju agresivno rasti već nekoliko tjedana nakon operacije (4). Kao rezultat ponavljajućeg rasta polipa zabilježene su različite komplikacije: česte sinusne infekcije, perforacija bubnjića, deformacija lica zbog pritiska polipa na kosti nosne šupljine i paranasalnih sinusa pa čak i oštećenje mozga (5,6).

Astma je posljednji klinički simptom ove bolesti i razvija se nakon 1-5 godina od početnog rinitisa (7). Ukoliko se razvije, obično se radi o teškoj astmi koja može dovesti do plućne fibroze i remodeliranja dišnih putova te zahtjeva liječenje visokim dozama inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima (1). Preosjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu i druge NSAID-e može se pojaviti u bilo kojoj fazi bolesti i tek tada se bolest može sa sigurnošću dijagnosticirati (3). Uzimanje acetilsalicilne kiseline ili nekog drugog NSAID-a kod oboljelih od AERD-a nakon 30-180 minuta dovodi do karakterističnih respiratornih simptoma: rinoreje, nosne kongestije, kihanja, kašlja, piskanja, laringospazma i bronhospazma. Kod određenog broja bolesnika uz respiratorne javljaju se i ekstrapulmonarni sistemski simptomi poput crvenila, osipa, periorbitalnog edema, bolova u trbuhu, mučnine, proljeva, povraćanja, glavobolje i hipotenzije (7,8). Jačina i ozbiljnost simptoma ovise o dozi i načinu primjene NSAID-a (9). Upala gornjih i donjih dišnih putova nastavlja se i nakon prestanka uzimanja acetilsalicilne kiseline i NSAID-a što govori u prilog činjenici da acetilsalicilna kiselina i NSAID-i ne uzrokuju ali pogoršavaju postojeću respiratornu bolest (3,10). Prema posljednjim saznanjima jednom kada se bolest pojavi ostaje prisutna doživotno iako tijekom života mogu biti zabilježena razdoblja tolerancije NSAID-a (5).

### 1.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI

Mehanizam nastanka AERD-a je složen i nije u potpunosti razjašnjen ali se zna da uključuje poremećen metabolizam arahidonske kiseline kojeg karakteriziraju povećano stvaranje cisteinil leukotrijena (cis-LT) i proinflammatory prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) kao i smanjeno stvaranje protuupalnih prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Na tkivnoj razini bolest karakterizira kronična eozinofilna upala sluznice sinusa i bronha uz prisutnost degranuliranih mastocita, eozinofila, bazofila, T- stanica (TH2), prirodnih limfoidnih stanica tipa II (ILC2) i trombocita adheriranih na leukocite (11).

Postoje dva puta kojima se arahidonska kiselina metabolizira: preko enzima lipooksigenaze i ciklooksigenaze (Slika 1). Metaboliti koji se produciraju u ciklooksigenaznom putu u fiziološkim uvjetima su prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaciklin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) i tromboksani (TXA<sub>2</sub>) a u upalnim uvjetima to su prostaglandini D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) i F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) (10). Dvije su glavne izoforme enzima ciklooksigenaze: COX-1 koja je konstitutivno prisutna u mukozi respiratornog trakta i COX-2 izoforma koja je inducirana u upalnim uvjetima (10). Opisan je i oblik COX-3 no njezina uloga u AERD-u za sada nije u potpunosti razjašnjena (12). Uočeno je da paracetamol inhibira ovu izoformu enzima što bi moglo objasniti činjenicu da neki bolesnici osim preosjetljivosti na ASK razvijaju i preosjetljivost na paracetamol (12).

PGE<sub>2</sub> ima važnu ulogu u patogenezi AERD-a. Sintetizira se u ciklooksigenaznom putu arahidonske kiseline iz prostaglandina PGH<sub>2</sub> i PGG<sub>2</sub> djelovanjem mikrosomalne PGE<sub>2</sub> sintetaze (mPGES-1) i citosolne PGE<sub>2</sub> sintetaze (cPGES-2). Aktivnost mPGES-1, glavnog enzima za sintezu PGE<sub>2</sub> kao i aktivnost COX-2 značajno su smanjene kod oboljelih od AERD-a stoga kod njih sinteza PGE<sub>2</sub> ovisi uglavnom o enzimu COX-1. Inhibicija ovog enzima djelovanjem acetilsalicilne kiseline i NSAIL-a dovodi do smanjene produkcije i nedostatka PGE<sub>2</sub> (13). Prostaglandin E<sub>2</sub> vezanjem na antiinflamatorni prostanoidni E<sub>2</sub> receptor sprečava degranulaciju mastocita, aktivaciju i migraciju eozinofila, inhibira enzim 5- lipookisgenazu (5-LO) te inhibira aktivaciju trombocita (14). Osim toga sprječava kontrakcije glatkih mišića, vazodilataciju i vaskularnu permeabilnost (6). Kod oboljelih od AERD-a je osim smanjene

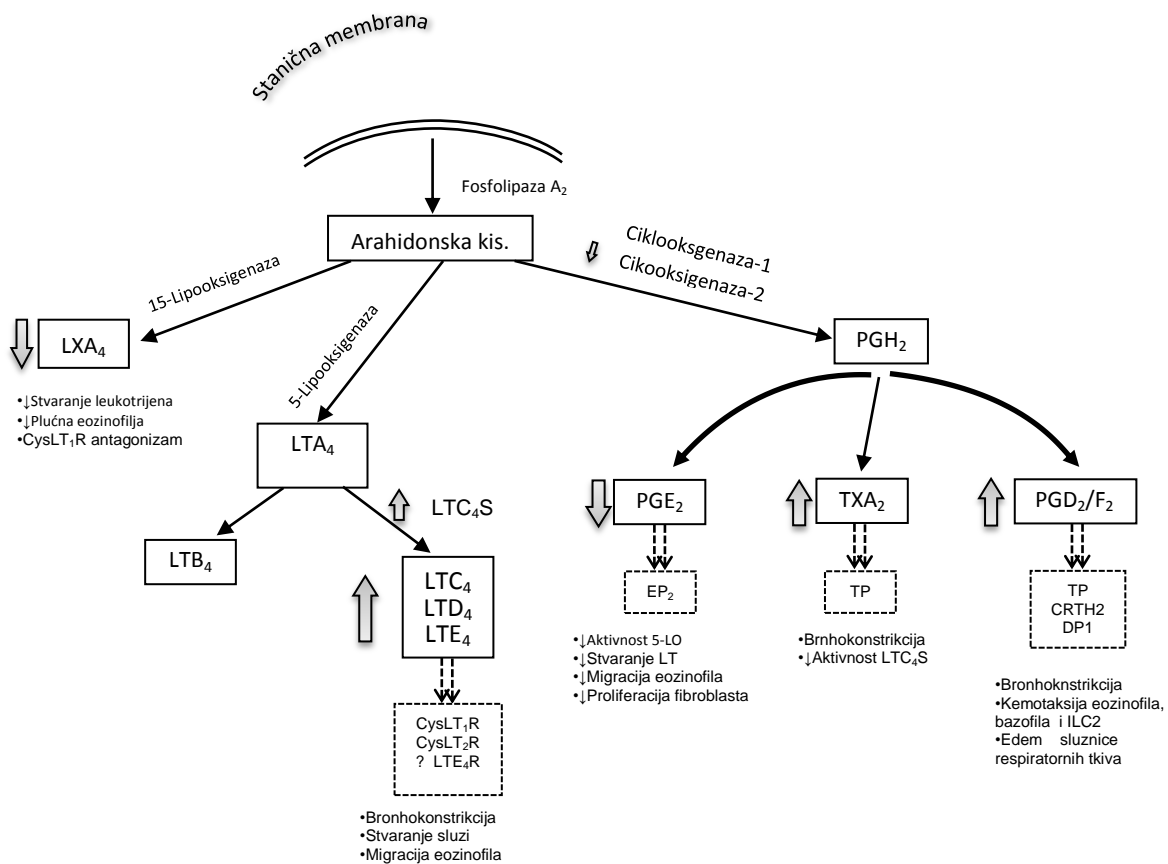
aktivnosti COX-2 smanjen i broj PGE<sub>2</sub> receptora u fibroblastima i sinonazalnom tkivu, na neutrofilima, bazofilima, mastocitima, eozinofilima i T-stanicama u odnosu na zdrave osobe (6). Nakon uzimanja NSAIL-a koji inhibiraju COX-1 prestaje proizvodnja PGE<sub>2</sub> što rezultira aktivacijom mastocita i eozinofila te povećanim stvaranjem i otpuštanjem cisteinil leukotrijena. To dovodi do karakterističnih simptoma bolesti: bronhokonstrukcije, rinitisa, konjunktivitisa, laringospazma a ponekad i do hipotenzije, urtikarije i gastrointestinalnih simptoma (15).

Prostaglandin PGD<sub>2</sub> glavni je produkt mastocita i eozinofila koji se sintetizira u ciklooksigenaznom putu iz PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> djelovanjem hematopoetske PGD<sub>2</sub> sintetaze (hPGDS) (13,15). Strukturni je izomer PGE<sub>2</sub> (6). Nakon lučenja veže se na DP<sub>1</sub> i CRTH<sub>2</sub> (DP<sub>2</sub>) receptore na velikom broju stanica i uzrokuje bronhokonstrukciju, vazodilataciju i migraciju eozinofila, bazofila i prirodnih limfoidnih stanica tipa II (ILC2) u respiratorna tkiva (3,9,13). Prirodne limfoidne stanice tipa II imaju veliki broj CRTH<sub>2</sub> receptora i stimulacija s PGD<sub>2</sub> dovodi do stvaranja i oslobađanja citokina IL-4 i IL-13 što pridonosi upalnoj komponenti bolesti (15). Kod oboljelih od AERD-a pronađene su povišene osnovne vrijednosti PGD<sub>2</sub> u usporedbi s zdravim ispitanicima i te se vrijednosti dramatično povećavaju nakon uzimanja NSAIL-a što je moguće izmjeriti u urinu i plazmi (15). Povećane vrijednosti PGD-M, jednog od glavnih urinarnih metabolita PGD<sub>2</sub>, koreliraju s jačinom kliničkih simptoma (9). Ispitanici kojima su izmjerene najviše vrijednosti ovog metabolita u urinu razvijaju najizraženije ekstraplumonarne simptome: osip, abdominalnu bol i mučninu. Ovim bolesnicima je vrlo teško uspješno završiti postupak desenzibilizacije. Ovi podaci sugeriraju da PGD<sub>2</sub> igra bitnu ulogu u razvoju kliničkih simptoma i patofiziologiji bolesti (9).

Lipooksigenazni put podrazumijeva metabolizam arahidonske kiseline do leukotrijena LTA<sub>4</sub> i daljnju hidroksilaciju do LTB<sub>4</sub> ili konverziju u cis-LT-e kao što su LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub> u prisutnosti LTC<sub>4</sub> sintetaze (LTC<sub>4</sub>S) (10). Drugi produkti lipooksigenaznog puta su hidroperoksieikozatetranoična (HPETE) kiselina i hidroksieikozatetranoična kiselina (HETE) koje imaju ulogu u sintezi lipoksina. Lipoksini kao protuupalni medijatori djeluju kao funkcionalni antagonisti LT-a i za njihovu sintezu potrebna su najmanje dva lipooksigenazna enzima: 5-LO (5- lipooksigenaza) i 15-LO (15- lipooksigenaza).

Smanjena sinteza lipoksina kao posljedica poremećenog metabolizma arahidonske kiseline jedna je od značajki AERD-a koju još treba dodatno istražiti (7).

Stvaranje velikih količina leukotrijena jedna je od glavnih karakteristika AERD-a (3). Mastociti, eozinofili i trombociti adherirani na leukocite koji su prisutni u visokim koncentracijama u respiratornom tkivu oboljelih od AERD-a imaju funkcionalnu 5-lipooksigenazu (5-LO) i leukotrijen C<sub>4</sub> sintetazu (LTC<sub>4</sub>S) te su sposobni sintetizirati cis leukotrijene (9). Leukotrijeni su sekundarni lipidni medijatori, „sporo reagirajuće tvari anafilaksije“, odgovorni za bronhokonstrikciju, povećanu vaskularnu propusnost, povećanu eksudaciju plazme i mukoznu hipersekreciju, aktivaciju i migraciju eozinofila, povišenje PGD<sub>2</sub> i degranulaciju mastocita (16). Povećane vrijednosti leukotrijena kod oboljelih posljedica su povećane aktivnost glavnog enzima ovog puta, LTC<sub>4</sub> sintetaze, u odnosu na zdrave ispitanike (6). Imunokemijske analize pokazuju da makrofazi, T-stanice, eozinofili, neutrofil i mastociti oboljelih imaju i povećan broj cis-LT<sub>1</sub> receptora koji su sposobni vezati dostupne leukotrijene što dovodi do karakterističnih simptoma u respiratornom traktu (3,7). Izmjerene osnovne vrijednosti stabilnog metabolita LTE<sub>4</sub> u urinu, koji je pokazatelj sistemske proizvodnje leukotrijena, su 3-5 puta više kod oboljelih od AERD-a u odnosu na zdrave ispitanike. Nakon izlaganja acetilsalicilnoj kiselini i NSAID-a te vrijednosti i dalje rastu i često su do 10 puta više u odnosu na zdrave ispitanike (9). Povišene osnovne vrijednosti cis leukotrijena povezuju se s razvojem respiratornih simptoma u gornjim i donjim dišnim putovima za vrijeme reakcija preosjetljivosti: edemom sluznice, povećanim stvaranjem sluzi i bronhokonstrikcijom (9). Postoje najmanje četiri tipa receptora koji su uključeni u signalizaciju leukotrijena (17). Cis-LTR<sub>1</sub> je receptor visokog afiniteta za LTD<sub>4</sub> dok cis-LTR<sub>2</sub> veže jednakim afinitetom LTD<sub>4</sub> i LTC<sub>4</sub> (13). Cis-LTR<sub>1</sub> se može blokirati antagonistima poput montelukasta, pranlukasta i zafirlukasta, dok je cis-LTR<sub>2</sub> rezistentan na većinu cis-LTR antagonista (7,18). Novija istraživanja pokazuju da su za aktivnost leukotrijena LTE<sub>4</sub> koji uzrokuje bronhokonstrikciju, migraciju eozinofila, bazofila i mastocita u tkiva odgovorna dodatna dva receptora: GPR<sub>99</sub> i P2Y<sub>12</sub> čija uloga tek treba biti istražena kao i nove terapijske mogućnosti koje ciljaju na ove receptore (17,18).



**Slika 1. Metabolizam arahidonske kiseline i AERD (prilagođeno prema literaturnom navodu 9).**

Arahidonska kiselina metabolizira se preko enzima ciklooksigenaze i lipooksigenaze. Pri tome u ciklooksigenaznom putu u fiziološkim uvjetima nastaju prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaciklin I<sub>2</sub> i tromboksan A, dok u upalnim uvjetima nastaju prostaglandini D<sub>2</sub> i F<sub>2</sub>. Prostaglandin E<sub>2</sub> vezanjem na prostanoidni receptor E<sub>2</sub> sprječava degranulaciju mastocita, aktivaciju i migraciju eozinofila, inhibira enzim 5-lipooksigenazu te inhibira aktivaciju trombocita. Osim toga sprječava kontrakcije glatkih mišića, vazodilataciju i vaskularnu permeabilnost. Prostaglandin D<sub>2</sub> veže se na DP<sub>1</sub> i CRTH<sub>2</sub> receptore na velikom broju stanica i uzrokuje bronhokonstrikciju, vazodilataciju i migraciju eozinofila, bazofila i ILC2 u respiratorna tkiva. Lipooksigenazni put podrazumijeva metabolizam arahidonske kiseline do leukotrijena LTA<sub>4</sub> i daljnju hidroksilaciju do LTB<sub>4</sub> ili konverziju u cis-LT kao što su LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> i LTE<sub>4</sub> u prisutnosti LTC<sub>4</sub> sintetaze. Vezanjem na nekoliko tipova receptora leukotrijeni uzrokuju bronhokonstrikciju, povećanu vaskularnu propusnost, povećanu eksudaciju plazme i mukoznu hipersekreciju, aktivaciju i migraciju eozinofila i degranulaciju mastocita. Drugi produkti lipooksigenaznog puta su lipoksini, protuupalni medijatori koji djeluju kao funkcionalni antagonisti LT-a.

Sive strelice pokazuju povećano/ smanjeno stvaranje pojedinih produkata arahidonske kiseline i aktivnost enzima kod oboljelih od AERD-a.

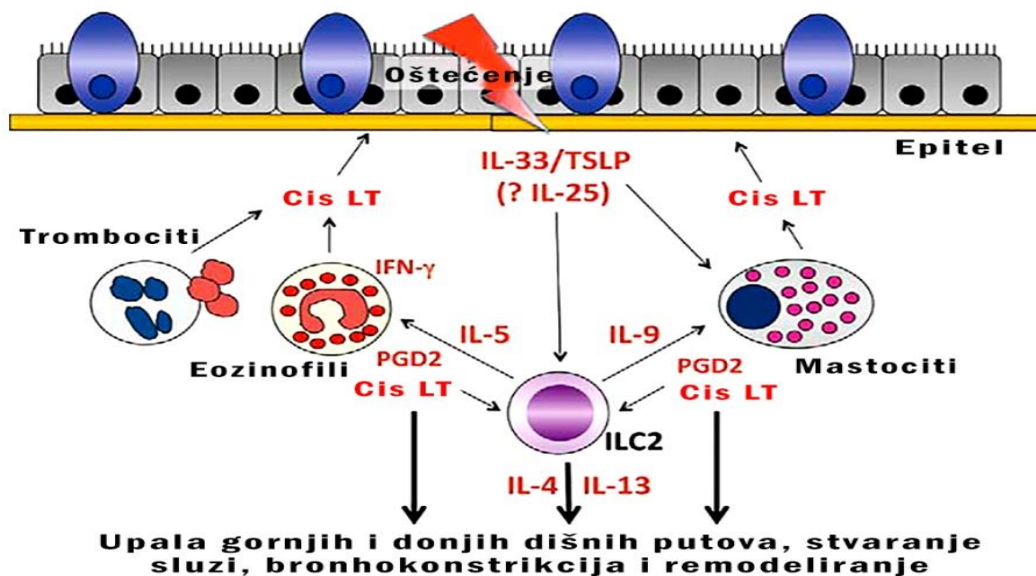
LT= leukotrijen, LX= lipoksin, PG= prostaglandin, TX= tromboksan, cis= cisteinil, LTCS<sub>4</sub>= enzim leukotrijen C<sub>4</sub> sintetaza, cis-LT<sub>1,2</sub>R= receptori uključeni u signalizaciju leukotrijena, EP<sub>2</sub>= prostanoidni E<sub>2</sub>-receptor, DP<sub>1</sub> i CRTH<sub>2</sub> (eng.chemoattractant receptor homologous molecule expressed on helper T cells)= receptori za PGD<sub>2</sub>, TP= tromboksanski receptor, ILC2=prirodne limfoidne stanice tipa II



Patogeneza eozinofilne upale dišnih putova nije povezana s uzimanjem NSAID-a jer kod većine oboljelih upalna bolest prethodi razvoju preosjetljivosti na NSAID-e a potpuno izbjegavanje NSAID-a ne dovodi do kliničkog poboljšanja bolesti (19).

Eozinofili su važne efektorske stanice u patogenezi AERD-a, a eozinofilija u oboljelih povezuje se s prekomjernom produkcijom citokina TH2 tipa (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, eotaksin) (3). Povišena razina sintetiziranog IL-5 regulira sazrijevanje eozinofila u koštanoj srži, njihovu mobilizaciju i transport u dišne putove te njihovu efektorsku aktivnost (13,20). Aktivirani eozinofili mogu otpuštati citotoksične molekule (eozinofilni kationski protein, eozinofilnu peroksidazu, glavni bazični protein, neurotoksin deriviran iz eozinofila) što dovodi oštećenja respiratorne sluznice i upale (3). Osim toga sposobni su sintetizirati leukotrijene koji izazivaju bronhokonstrikciju, kemotaksiju, povećanu propusnost i dilataciju krvnih žila (16).

Danas se zna da imunoregulacijske citokine tipa 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) ne stvaraju smo TH2 stanice, nego i prirodene limfoidne stanice tipa II (eng. Type 2 innate lymphoid cells ILC2) (17,20). ILC2 nađene su u plućima, bronhima, nosnoj mukozi, nazalnim polipima, gastrointestinalnom traktu, koži i krvi. Mastociti, eozinofili, neutrofilni i trombociti proizvode većinu cis leukotrijena u AERD-u. Cis leukotrijeni zajedno sa oštećenjem epitela potiču otpuštanje epitelijalnih interleukina IL-25, IL-33 i TSLP (timusni stromalni limfopoetin) koji direktno aktiviraju ILC2 stanice i mastocite (Slika 2). Pod utjecajem cis leukotrijena i PGD<sub>2</sub> iz aktiviranih mastocita i eozinofila ILC2 stanice stvaraju tada citokine tipa 2: IL-4, IL-5 i IL-13. Citokin IL-5 uzrokuje tkivnu eozinofiliju, dok su citokini IL-4 i IL-13 zajedno sa cis leukotrijenima i PGD<sub>2</sub> odgovorni za nastanak upale gornjih i donjih dišnih putova, produkciju sluzi, bronhokonstrikciju i remodeliranje tkiva (6,17).



**Slika 2. Uloga prirodnih limfoidnih stanica tipa II (ILC2) u patogenezi AERD-a. (prilagođeno prema literaturnom navodu 17).**

Oštećenje epitela i cis- leukotrijeni iz mastocita, eozinofila, neutrofila i trombocita potiču otpuštanje epitelijalnih interleukina IL-25, IL-33 i TSLP koji direktno aktiviraju ILC2 stanice i mastocite. Uslijed njihovog djelovanja kao i pod utjecajem cis leukotrijena i prostaglandina D<sub>2</sub> iz aktiviranih mastocita i eozinofila ILC2 stanice stvaraju IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. IL-5 uzrokuje tkivnu eozinofiliju a IL-4 i IL-13 zajedno sa cis leukotrijenima i PGD<sub>2</sub> uzrokuju upalu gornjih i donjih dišnih putova, stvaranje sluzi, bronhokonstrikciju i remodeliranje tkiva.

ILC2= prirodene limfoidne stanice tipa II, IL= interleukin, TSLP= timusni stromalni limfopoetin, cis-LT= cisteinil leukotrijeni, PGD<sub>2</sub>= prostaglandin D<sub>2</sub>, INF-γ= interferon gamma,

ILC2 igraju značajnu ulogu u patogenezi AERD-a. Za oboljele od AERD-a karakteristična je eozinofilija respiratornih tkiva i povišene vrijednosti PGD<sub>2</sub>, cis-LT, IL-33, IL-25 i TSLP-a. Svi oni sposobni su aktivirati ILC2 da stvaraju velike količine citokina tipa 2 koji dovode do karakteristične slike bolesti (17). Kod osoba oboljelih od AERD-a zabilježen je povećan broj ILC2 stanica u nosnoj mukozi za vrijeme reakcija uzrokovanih COX-1 inhibitorima. Jačina simptoma u korelaciji je s brojem prisutnih ILC2. Pretpostavlja da je njihova migracija u respiratorna tkiva za vrijeme reakcija uzrokovanih COX-1 inhibitorima posljedica vezanja PGD<sub>2</sub> na CRTH<sub>2</sub> receptore koji se na ILC2 nalaze u velikom broju (17).

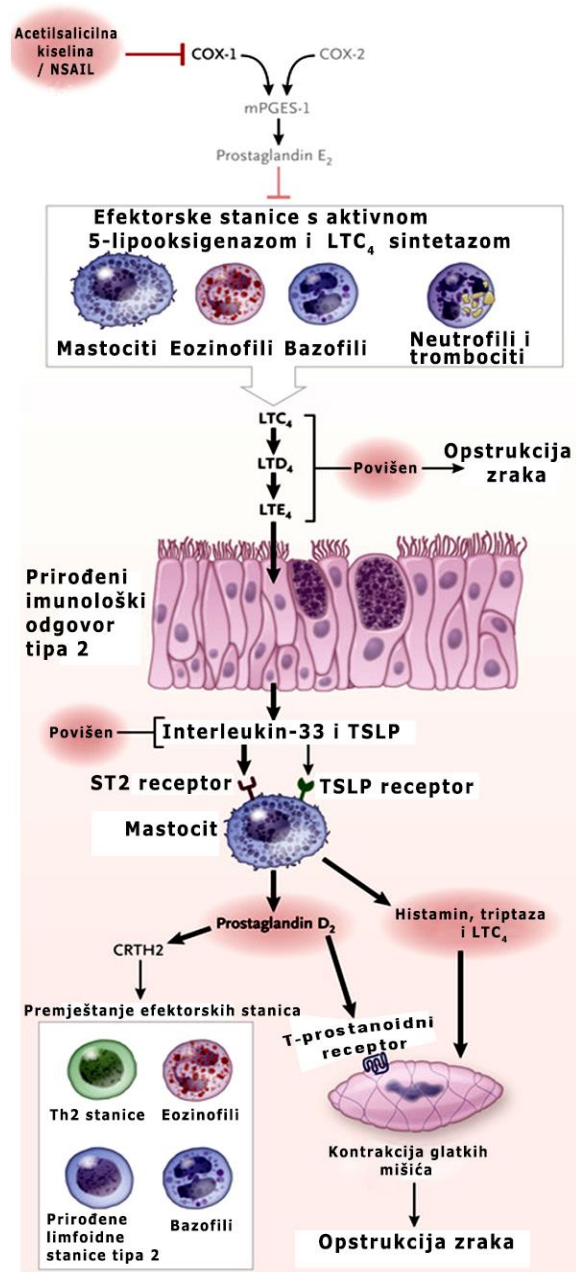
Interleukini IL-33, IL-25 i TSLP su citokini tipa 2 imunološkog odgovora koji nastaju kao rezultat djelovanja alergena, virusa ili nekog drugog okolišnog čimbenika koji uzrokuje oštećenje epitela (14). Buchheit i suradnici otkrili su da je TSLP odgovoran za povećanu sintezu PGD<sub>2</sub> u mastocitima, dok IL-33 uzrokuje aktivaciju mastocita i migraciju eozinofila u dišne putove (17,21). Pronađene su i

povišene vrijednosti IL-25 u plazmi oboljelih u odnosu na zdrave ispitanike (17). Zbog ove novootkrivene direktne uloge IL-33 i TSLP u nastanku bolesti nove terapijske mogućnosti ciljaju upravo na ove alarmine.

Osim citokina tipa 2 u nazalnim polipima oboljelih pronađene su i povišene vrijednosti interferona gamma (IFN- $\gamma$ ) koji je citokin tipa 1 (TH1). Glavni izvor ovog citokina su eozinofili (17,18). Eozinofili luče različite citokine i kemokine uključujući IL-4 čije su vrijednosti kod oboljelih također povišene (22). IFN- $\gamma$  i IL-4 povećavaju aktivnost LTC<sub>4</sub> sintetaze na mastocitima i eozinofilima zbog čega dolazi do povećane sinteze cis leukotrijena kod oboljelih (15,22). Osim toga povećavaju i ekspresiju cis- LTR<sub>1</sub> i cis- LTR<sub>2</sub> receptora na eozinofilima i mastocitima (6,22). Interleukin 4 inhibira enzime COX-2 i mPGES-1 u monocitima čime se smanjuje i količina sintetiziranog PGE<sub>2</sub> (18). Povećana količina cis leukotrijena, smanjena aktivnost enzima COX-2 i sinteza PGE<sub>2</sub> obilježja su AERD-a te se na osnovu toga može zaključiti da se u AERD-u radi o „miješanoj“ TH1/TH2 bolesti u kojoj IFN-  $\gamma$  ima bitnu ulogu (15).

Dodatnu kompleksnost mehanizmu nastanka AERD-a daju nova istraživanja koja ukazuju na ulogu trombocita u AERD-u. Laidlaw i suradnici pronašli su povišene vrijednost trombocita adheriranih na neutrofile, monocite i eozinofile u krvi i sinonazalnom tkivu oboljelih od AERD-a. Trombociti imaju funkcionalnu LTC<sub>4</sub> sintetazu i adheriranjem s granulocitima koji imaju funkcionalnu 5-lipooksigenazu odgovorni su za proizvodnju 70% cis leukotrijena kod oboljelih od AERD-a (14,15).

Patofiziologija AERD-a je složena i uključuje dva različita ali povezana mehanizma (Slika 3). Prvi mehanizam odgovoran je za akutne respiratorne reakcije preosjetljivosti koje se javljaju nakon uzimanja ASK-e i NSAIL-a i posljedica su poremećenog metabolizma arahidonske kiseline i drugi koji uključuje kroničnu eozinofilnu upalu sluznice gornjih i donjih dišnih putova koju karakteriziraju povišene vrijednosti eozinofila, mastocita, ILC2 i trombocita, koja je prisutna bez prethodnog izlaganja NSAIL-a, a rezultira simptomima rinosinusitisa, nazalnim polipima i astmom (23). Iako je ova bolest poznata od 1922. godine točan mehanizam i uzrok njenog nastanka još uvijek nisu do kraja razjašnjeni.



**Slika 3. Mehanizam nastanka AERD-a ( prilagođeno prema literaturnom navodu 14 ).**

S obzirom da je kod oboljelih od AERD-a smanjena aktivnost enzima COX-2 kao i aktivnost mPGES-1 sinteza protuupalnog PGE<sub>2</sub> ovisi o enzimu COX-1. Inhibicija enzima COX-1 uslijed djelovanja acetilsalicilne kiseline ili nekog drugog NSAID-a dovodi do smanjene sinteze PGE<sub>2</sub>. Pri tome dolazi do povećane aktivnosti enzima 5-lipooksigenaze i posljedično povećanog stvaranja i otpuštanja cis-leukotrijena koji dovode do akutnih respiratornih reakcija preosjetljivosti. Cis-leukotrijeni zajedno sa oštećenjem epitela uzrokuju otpuštanje epitelijalnih interleukina IL-33 i TSLP koji direktno aktiviraju mastocite i ILC2 stanice; potiču stvaranje i otpuštanje PGD<sub>2</sub>, histamina, triptaze i drugih produkata mastocita. PGD<sub>2</sub> vezanjem za CRTH<sub>2</sub>-receptor na efektorским stanicama uzrokuje njihovo premještanje u respiratorna tkiva što pridonosi upalnoj komponenti bolesti dok vezanjem za T-prostanoidni receptor uzrokuje bronhokonstrukciju.

COX= ciklooksigenaza, CRTH<sub>2</sub>= receptori za prostaglandin D<sub>2</sub>, IL= interleukini, LT= leukotrijeni, mPGES-1= mikrosomalna prostaglandin E sintetaza, PG= prostaglandini, TSLP= timusni stromalni limfopetin.

## 1.4. DIJAGNOZA BOLESTI

Dijagnoza AERD-a predstavlja izazov za kliničare jer trenutno ne postoji pouzdan *in vitro* test za dokazivanje bolesti (1).

Liječnik može posumnjati u postojanje bolesti ukoliko:

- a) bolesnik dolazi u bolnicu sa simptomima dispneje i napadima astme nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline ili NSAIL-a
- b) postoji kronična nosna kongestija i rinoreja iako su kožni alergološki testovi negativni
- c) je prisutna nosna polipoza
- d) kompjutorizirana tomografija pokaže pansinusitis
- e) se javljaju nagli i teški napadi astme bez očiglednog razloga koji zahtijevaju zbrinjavanje na odjelu intenzivne njege (10).

Iako su napad astme koji slijedi nakon uzimanja NSAIL-a, prisutnost nosnih polipa i pansinusitis često indikativni nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze. Dijagnozu bolesti je potrebno potvrditi izvođenjem provokacijskih testova. Ovisno o načinu primjene razlikujemo četiri vrste provokacijskih testova: oralni, inhalacijski, nazalni i intravenski (10). Cilj provokacijskih testova je stvoriti reakciju preosjetljivosti u strogo kontroliranim uvjetima pod nadzorom stručnjaka postupnim povećanjem doze acetilsalicilne kiseline.

### 1.4.1. Oralni provokacijski test

Oralni provokacijski test najčešće se koristi i predstavlja zlatni standard u dijagnostici AERD-a jer ne zahtijeva posebnu opremu i najbolje oponaša prirodne uvjete izloženosti NSAIL-a (10). Specifičnost ovog testa iznosi 93% a osjetljivost 89%. Kontraindikacije za izvođenje ovog testa su otprije poznata

anafilaktička reakcija na acetilsalicilnu kiselinu ili NSAIL-e, teška bolest srca, jetre ili bubrega, infekcija respiratornog trakta unutar četiri tjedna prije izvođenja testa, trudnoća i terapija  $\beta$ -blokatorima (24). Za vrijeme izvođenja testa bolesnici nastavljaju uzimati propisanu terapiju; topičke i sistemske kortikosteroide, dugodjelujuće bronhodilatatore, antagoniste cisteinil leukotrijenskih receptora (cisLT<sub>1</sub>RA) i inhibitore 5-lipoksigenaze (5-LOINH) jer bi nagli prestanak njihova uzimanja mogao dovesti do preosjetljivosti dišnih putova. CisLT<sub>1</sub>RA i 5-LOINH ne blokiraju respiratorne reakcije gornjih dišnih putova ali sprječavaju bronhospazam. Prije samog testa (24sata) ispitanik treba prestati uzimati antihistaminike, kratkodjelujuće inhalacijske  $\beta$ -agoniste i antikolinergike. Antihistaminici bi mogli blokirati reakciju gornjih dišnih putova na ASK-u što onda otežava identifikaciju bolesnika sa AERD-om, dok bi upotreba kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista i antikolinergika mogla dati lažno pozitivne rezultate jer jednom kada njihov učinak prestane dolazi do naglog smanjenja plućne funkcije (3).

Postoji više različitih protokola za izvođenje oralnog provokacijskog testa (Tablica 1. Scrippsov protokol) (6). Bolesniku se na početku testa mjeri forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>) i test započinje ukoliko on iznosi najmanje 70% od očekivane vrijednosti. Test započinje davanjem placeba, najčešće saharin laktata, da bi se isključile varijabilnosti u bronhijalnom odgovoru (10,24). Nakon toga slijedi niska doza acetilsalicilne kiseline, obično 20-40 mg, koja se eksponencijalno povećava svaka 2-3 sata (ovisno o protokolu) u periodu od 72 sata (2). Prema EAACI/GA2LEN smjernicama da bi se isključila preosjetljivost dozu je potrebno povećavati dok kumulativna doza ASK-e ne dosegne 500 mg. Ukoliko i dalje postoji sumnja na preosjetljivost a bolesnik ne reagira na kumulativnu dozu od 500 mg može se dati još jedna doza ASK-e da se dosegne kumulativna doza od 1000 mg (24). Za vrijeme izvođenja testa provjerava se i bilježi FEV<sub>1</sub> vrijednost ispitanika prije svake nove doze ASK-e a zatim nakon svakih 30 minuta. Test se smatra pozitivnim ukoliko dođe do smanjenja FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 20% od očekivane vrijednosti. Ukoliko se za vrijeme izvođenja testa jave teške reakcije preosjetljivosti: nosna kongestija, rinoreja, bronhospazam, crvenilo lica i prsa, periorbitalni edem ili mučnina bez obzira na vrijednost FEV<sub>1</sub> test se također smatra pozitivnim i prekida se (24). Ukoliko kod primijenjene

maksimalne kumulativne doze ASK-e ne dođe do smanjenja  $FEV_1 \geq 20\%$  i ako se 3 sata nakon zadnje doze ASK-e ne pojave se simptomi preosjetljivosti test se smatra negativnim. Negativne rezultate testa treba analizirati s oprezom jer postoji mogućnost da je došlo do „tihe desenzibilizacije“ uslijed djelovanja premedikacijskih lijekova (23).

**Tablica 1. Scrippsov protokol za izvođenje oralnog provokacijskog testa (prilagođeno prema literaturnom navodu 6).**

Vrijeme / h	1. dan	2. dan
8:00	20-40 mg ASK	100-160 mg ASK
11:00	40-60 mg ASK	160-325 mg ASK
13:00	60-100 mg ASK	325 mg ASK

Prije izvođenja testa bolesnici moraju prestati uzimati antihistaminike, kratkodjelujuće inhalacijske  $\beta$ -agoniste i antikolinergike

Placebo test može se provesti i tjedan dana prije izvođenja provokacijskog testa

$FEV_1$  potrebno je izmjeriti i zabilježiti svakih 30 min

$FEV_1$  mora biti najmanje 1,5l i  $\geq 70\%$  od očekivane vrijednosti

Ukoliko bolesnik ne reagira tri sata nakon doze od 325 mg acetilsalicilne kiseline test se smatra negativnim.

#### 1.4.2. Inhalacijski provokacijski test

Za izvođenje inhalacijskog provokacijskog testa najčešće se koristi aerosol L-lizin acetilsalicilne kiseline. Ovaj test je sigurniji i brži (<4 sata) od oralnog testa a simptomi preosjetljivosti koji nastaju su blagi i ograničeni uglavnom na respiratorni trakt (7,10). Nedostatak ovog testa je to što njegovo izvođenje zahtjeva posebnu opremu (nebulizator) i može se primijeniti samo kod bolesnika koji imaju astmu ili simptome u donjim dišnim putovima dok kod bolesnika sa kroničnim rinosinusitisom ili simptomima samo u gornjim dišnim putovima ne može adekvatno zamijeniti oralni provokacijski test (23). Kontraindikacije za izvođenje ovog testa kao i ograničenja koja se odnose na primjenu lijekova

jednake su kao i za oralni provokacijski test. Inhalacijskom testu prethodi placebo test koji se izvodi inhaliranjem otopine lizina i glicina iste pH vrijednosti i osmolarnosti kao i otopina L- lizin acetilsalicilne kiseline (25). Ispitanicima se mjeri FEV<sub>1</sub> i test započinje ukoliko on iznosi najmanje 70 % od očekivane vrijednosti. Otopina L-lizin acetilsalicilne kiseline inhalira se svakih 30 minuta, doza ASK-e se eksponencijalno povećava a FEV<sub>1</sub> se mjeri 10, 20 i 30 minuta nakon svake inhalacije (23,24). Test se smatra pozitivnim ukoliko dođe do smanjenja FEV<sub>1</sub> za najmanje 20% ili se pojave ekstrasbronhijalni simptomi (25). Ukoliko se kod maksimalne kumulativne doze L-lizin acetilsalicilne kiseline ne pojave simptomi preosjetljivosti test se smatra negativnim (24). Specifičnost ovog testa iznosi 93% a osjetljivost je manja nego kod oralnog testa i iznosi 77%. Zbog toga negativan rezultat ovog testa u potpunosti ne isključuje AERD (24).

### **1.4.3. Nazalni provokacijski test**

Nazalni provokacijski test dobra je opcija za bolesnike s teškom astmom kod kojih su oralni i inhalacijski provokacijski testovi kontraindicirani (24). Za izvođenje ovog testa koristi se topivi oblik L-lizin acetilsalicilne kiseline ili otopina ketorolaka koja se aplicira u svaku nosnicu. Slijedi praćenje nazalnih simptoma i rinomanometrijsko mjerenje protoka i volumena zraka iduća 2 sata u intervalima od 10 minuta. Test je brz, siguran i jeftin. Izvodi se u vanbolničkim uvjetima jer rijetko uzrokuje sistemske reakcije (6,24). Prije izvođenja ovog testa ispitanici prolaze rinološki pregled kojim se utvrđuje stanje nosne šupljine. Prisutnost nosnih polipa, perforacija septuma ili neka druga patologija nosne šupljine kontraindikacija su za izvođenje ovog testa (23,24). Kao i kod prethodnih testova i ovdje se prije izvođenja testa provodi placebo testiranje za koje se koristi 0,9 % otopina natrijevog klorida koja se aplicira u svaku nosnicu (24). Najmanje sedam dana prije izvođenja testa bolesnici ne smiju koristiti intranazalne i oralne kortikosteroide, kratkodjelujuće antihistaminike i modifikatore leukotrijenskih receptora (24). Test se smatra pozitivnim ukoliko se pojave nazalni simptomi: rinoreja, nazalna



kongestija ili kihanje; ukoliko je prisutno 25%-tno smanjenje ukupnog nosnog protoka u usporedbi s početnom vrijednosti mjereno akustičnim rinometrom ili dođe do 40% bilateralnog smanjenja nosnog protoka u odnosu na početnu vrijednost izmjerenu rinomanometrom (24). Osjetljivost ovog testa iznosi 80-87% što znači da negativan rezultat ne isključuje uvijek preosjetljivost te je često kada je to moguće potrebno provesti oralni ili inhalacijski test. Specifičnost nazalnog testa je 92,5%-95,7% (24).

#### **1.4.4. Intravenski provokacijski test**

Intravenski provokacijski testovi izvode se s L-lizin acetilsalicilatom a zbog sigurnosnih razloga se ne primjenjuju rutinski (12).

Respiratorne reakcije koje nastaju kao rezultat pozitivnog oralnog ili inhalacijskog provokacijskog testa saniraju se inhalacijom kratkodjelujućih  $\beta_2$ -agonista sve dok vrijednost FEV<sub>1</sub> ne bude 90% osnovne vrijednosti. Nosna opstrukcija koja nastaje kao rezultat pozitivnog nazalnog testa rješava se upotrebom  $\alpha$ -mimetika. U slučaju pojave težih reakcija primjenjuju se oralni ili intravenski kortikosteroidi dok anafilaktička reakcija zahtjeva primjenu intramuskularne injekcije epinefrina (24).

#### **1.4.5. Kompjutorizirana tomografija sinusa**

Višeslojna kompjutorizirana tomografija (MSCT) sinusa je dijagnostička metoda kojom se pomoću CT uređaja i X-zraka rade snimke iz različitih kutova te se dobivaju slike presjeka paranazalnih sinusnih šupljina. MSCT dodatni je dijagnostički alat za AERD. Studija provedena na 300 bolesnika pokazala je da je 99 % ispitanika imalo potpunu opacifikaciju sinusa. Stoga negativan nalaz MSCT-a isključuje dijagnozu AERD-a (1).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada bio je prikupiti i analizirati podatke iz znanstvene i stručne literature vezane uz Respiratornu bolest uzrokovanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima s naglaskom na postojeće i buduće terapijske mogućnosti.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Prilikom izrade ovog rada sustavno je pretražena znanstvena i stručna literatura, trenutno važeće terapijske smjernice, publikacije stručnih udruga i institucija, baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode te drugi raspoloživi izvori u svrhu dobivanja informacija vezanih uz Respiratornu bolest uzrokovanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Za pisanje rada odabrano je 76 znanstvenih radova na temelju kojih su izvedena vlastita razmatranja i zaključci o proučavanoj temi.

### **3.1. POSTOJEĆE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI**

Postojeće terapijske mogućnosti u liječenju AERD-a uključuju: izbjegavanje NSAIL-a, desenzibilizaciju acetilsalicilnom kiselinom, primjenu intranazalnih, inhalacijskih ili oralnih kortikosteroida, leukotrijenskih antagonista, operativno liječenje sinonazalne polipoze i modifikaciju prehrane.

#### **3.1.1. Izbjegavanje NSAIL i križne reakcije između NSAIL-a**

Kada se uspostavi dijagnoza AERD-a jedna od terapijskih mogućnosti uključuje potpuno izbjegavanje NSAIL-a koji su jaki inhibitori COX-1 i pronalaženje drugih sigurnih terapijskih alternativa. Izbjegavanje jakih COX-1 inhibitora vrlo je zahtjevno jer se oni koriste za liječenje velikog broja bolesti a nalaze se i u velikom broju OTC preparata koje bolesnici uzimaju bez nadzora liječnika. Da bi u potpunosti mogli izbjeći COX-1 inhibitore ključno je da medicinsko osoblje bude upoznato s postojanjem križnih reakcija između NSAIL-a i da o tome educira bolesnike (Tablica 2). Ipak, unatoč potpunom izbjegavanju COX-1 inhibitora kod većine oboljelih razviti će se progresivna bolest sinusa i dišnih putova (1,6).

Između acetilsalicilne kiseline i svih NSAIL-a koji su jaki inhibitori enzima COX-1 postoji 100% križna reakcija. Primijenjeni u terapijskim dozama kod oboljelih od AERD-a 30-120 minuta nakon primjene izazivaju niz respiratornih reakcija: rinoreju, nazalnu kongestiju, suzenje, laringospazam ili napad astme pri čemu intenzitet reakcija ovisi o dozi i načinu primjene NSAIL-a (4). Acetilsalicilna kiselina je ireverzibilni inhibitor ciklooksigenaze koji pokazuje više od 100 puta veću selektivnost prema enzimu COX-1. Već u niskim dozama trajno inhibira djelovanje enzima COX-1 i potrebno je više od 48 sati za stvaranje novog enzima. Svi ostali NSAIL-i su reverzibilni inhibitori COX-1 čije je inhibitorno djelovanje znatno kraće (<12sati) (4). Prema podacima različitih studija respiratorne reakcije najčešće uzrokuje acetilsalicilna kiselina (80%), ibuprofen (41%) i naproksen (4%) (26).

Paracetamol i salsalat slabi su inhibitori COX-1 koji su niskim dozama uglavnom sigurni za primjenu kod oboljelih od AERD-a. Većina bolesnika sa AERD-om tolerira dozu od 500 mg paracetamola. Kod 28% oboljelih javljaju se blage respiratorne reakcije pri dozi od 1000 mg paracetamola dok 34% oboljelih reagira na dozu od 1500 mg. Ukoliko se respiratorne reakcije pojave one su znatno blaže nego kada su u pitanju jaki inhibitori COX-1 (3,27).

Meloksikam i nimesulid su protuupalni lijekovi koji primijenjeni u niskim dozama uglavnom inhibiraju enzim COX-2 i oboljeli od AERD-a ih dobro podnose. Pri visokim terapijskim dozama ovi lijekovi zbog svoje kemijske strukture mogu inhibirati enzim COX-1 i izazvati respiratorne reakcije koje su obično blagog karaktera (26,27).

Selektivni inhibitori COX-2 celekoksib, etorikoksib, lumirakoksib i parekoksib u terapijskim dozama ne pokazuju križne reakcije sa acetilsalicilnom kiselinom i drugim COX-1 inhibitorima te su uglavnom sigurni za primjenu kod oboljelih od AERD-a (27). Nekoliko studija potvrdilo je ovu tvrdnju. Woesner i suradnici proveli dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje koje je uključivalo 60 bolesnika sa AERD-om koji su primali 200 mg celekoksiba u kojem niti jedan ispitanik nije imao reakciju preosjetljivosti (3,27). Gyllfors i suradnici proveli su istraživanje na 32 bolesnika s AERD-om koji nisu reagirali na primijenjenu dozu od 400 mg celekoksiba (27). U ovom istraživanju kod ispitanika nije zabilježen porast urinarnog LTE<sub>4</sub>, koji je pokazatelj povećane sistemske proizvodnje leukotrijena, čime je potvrđena tvrdnja da celekoksib ne uzrokuje povećanu sintezu leukotijena kao ni reakcije preosjetljivosti kod oboljelih. Slična ispitivanja provedena su i za ostale koksibe (3). Premda se prema studijama križne reakcije između acetilsalicilne kiseline i visoko specifičnih COX-2 inhibitora ne događaju ipak je potreban dodatan oprez prilikom njihovog propisivanja jer su zabilježeni pojedinačni slučajevi preosjetljivosti. Smatra se da su genetičke razlike u strukturi COX-1 kanala njihov uzrok (3).

Tablica 2. Križne reakcije između acetilsalicilne kiseline i NSAIL-a (prilagođeno prema literaturnom navodu 27).

Selektivnost	Generički naziv
NSAIL-i koji su selektivni jaki inhibitori COX-1 i križno reagiraju s acetilsalicilnom kiselinom	Piroksikam Indometacin Sulindak Tolmetin Ibuprofen Naproksen Fenoprofen Meklofenamat Flurbiprofen Ketoprofen Diflunisal Diklofenak Etodolak Oksaprozin Nabumeton
NSAIL koji su slabi inhibitori COX-1 i samo u visokim dozama uzrokuju križne reakcije	Paracetamol Salsalat
NSAIL koji su primarno inhibitori COX-2 ali pri visokim dozama inhibiraju i COX-1 i tada mogu uzrokovati križne reakcije	Nimesulid Meloksikam
NSAIL koji su selektivni inhibitori COX-2 i kod kojih nema križnih reakcija s acetilsalicilnom kiselinom i COX-1 inhibitorima	Celekoksib Etorikoksib Lumirakoksib Parekoksib

Studija koju su proveli Berges-Gimeno i suradnici pokazala je da je 69% oboljelih od AERD-a imalo najmanje dvije ili tri reakcije preosjetljivosti na različite NSAIL-e prije postavljanja dijagnoze jer nisu bili

upoznati s fenomenom križnih reakcija između NSAID-a (28). Da bi se izbjegle ove potencijalno opasne situacije oboljele od AERD-a i njihove obitelji potrebno je dodatno educirati o vrstama NSAID-a kao i o postojanju križnih reakcija među njima.

### **3.1.2. Desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom**

Desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom važna je terapijska opcija za većinu oboljelih od AERD-a. Oboljeli od AERD-a koji imaju slabo kontrolirane simptome bolesti unatoč standardnoj terapiji, ponavljajuće nosne polipe, svi koji redovito upotrebljavaju visoke doze oralnih kortikosteroida ili imaju kao komorbiditete bolesti koje zahtijevaju upotrebu NSAID-a kandidati su za postupak desenzibilizacije acetilsalicilnom kiselinom (1). Apsolutne kontraindikacije za ovaj postupak su: trudnoća, nestabilna astma kod koje FEV<sub>1</sub> iznosi manje od 60% od očekivane vrijednosti, želučani ulkus i poremećaji zgrušavanja krvi (1). Iznimno je važno da su sve prateće bolesti, poput alergijskog rinitisa, sinusne i bronhalne infekcije ili GERB-a kod oboljelih od AERD-a vrlo dobro kontrolirane prije izvođenja postupka desenzibilizacije (29). Za kontrolu astme preporuča se da bolesnici nastave uzimati propisanu terapiju koja može uključivati intranazalne, inhalacijske i oralne kortikosteroide sa ili bez dugodjelujućih  $\beta_2$ -agonista. Spirometrijom se procjenjuje težina astme a izmjerene FEV<sub>1</sub> vrijednosti moraju iznositi najmanje 60% od očekivane vrijednosti. Najkasnije tjedan dana prije desenzibilizacije bolesnici trebaju započeti s uzimanjem leukotrijenskih antagonista koji preveniraju ili reduciraju težinu respiratornih reakcija, osobito bronhospazam koji može nastati za vrijeme postupka (29,30). Nazalne dekongestive i oralne antihistaminike treba prekinuti barem tjedan dana prije samog postupka kako bi kliničari mogli pravilno procijeniti nastale nazo-okularne ili bronhalne reakcije (1). Proces desenzibilizacije i kasnija prolongirana terapija acetilsalicilnom kiselinom izrazito su učinkoviti u kontroli kroničnog rinosinusitisa i prevenciji ponovnog rasta polipa ali ne djeluju na postojeće nazalne polipe i opstrukciju sinusa. Iz tog se

razloga osobama koje imaju nazalne polipe preporuča operacija polipa 2-4 tjedna prije postupka desenzibilizacije (29).

Postoji više različitih protokola za izvođenje postupka desenzibilizacije opisanih u literaturi koji se razlikuju s obzirom na početnu dozu, oblik i interval doziranja acetilsalicilne kiseline (Tablica 3) (31).

Protokol započinje niskom dozom acetilsalicilne kiseline (20-40mg) koja se u određenim vremenskim intervalima (1-3 sata) eksponencijalno povećava. Studije su pokazale da se većina reakcija javlja kod doze od 45-60 mg dok reakcije na dozu od 650 mg nisu zabilježene. Stoga većina modernih protokola završava sa dozom od 325 mg. (10,29,31). Simptome koji se javljaju nakon provokacijske doze potrebno je tretirati prije nastavka protokola a doza koja je uzrokovala provokaciju ponavlja se dok bolesnik ne postigne toleranciju (30,31). Nakon postignute tolerancije na ponovljenu dozu daje se sljedeća viša doza. Proces se ponavlja dok bolesnik ne primi punu dozu od 325 mg acetilsalicilne kiseline bez reakcije (31). Nakon davanja posljednje doze oboljele je potrebno pratiti iduća 3 sata nakon čega se otpuštaju kući sa uputama za svakodnevno uzimanje acetilsalicilne kiseline (31).



Tablica 3. Usporedba različitih protokola desenzibilizacije (prilagođeno prema literaturnom navodu 31).

Dan	Vrijeme	Brighamski 90 min protokol	Joint Task Force 90 min protokol	Stevenson, Simon, Lee 3 h protokol	Chen i sur. 1 h protokol	Stevenson 3 h protokol	Pelletier i sur. 1 h protokol
1.	8:00	40,5mg ASK	20.25 mg ASK	20-40 mg ASK	20-40mg ASK	30 mg ASK	40 mg ASK
	9:00				81 mg		80 mg
	9:30	81 mg	41.5 mg				
	10:00				120 mg		160 mg
	11:00	162,5 mg	81 mg	40-60 mg	162 mg	60 mg	325 mg
	12:00				325 mg		<b>Završen postupak</b>
	12:30	325 mg	162,5 mg				
	13:30				<b>Završen postupak</b>		
	14:00	<b>Završen postupak</b>	325 mg	60-100 mg		100 mg	
	15:00		<b>Završen postupak</b>				
	17:00			<b>Otpuštanje i upute</b>		<b>Otpuštanje i upute</b>	
2.	8:00			100 mg		150 mg	
	11:00			160mg		325 mg	
	14:00			325 mg		650 mg	
	17:00			<b>Završen postupak</b>		<b>Završen postupak</b>	

Reakcije koje se javljaju za vrijeme postupka desenzibilizacije najčešće su nazo-okularne (90%), laringo-bronhalne (43%), gastrointestinalne (23%) i kožne (10%) (29). Nastale laringo-bronhalne reakcije tretiraju se obično albuterolom ili epinefrinom. Ukoliko su reakcije koje se javljaju vezane za sluznicu nosa tretiraju se intranazalnim antihistaminicima i dekongestivima. Kožne reakcije: crvenilo,

svrbež, urtikarija ili angioedem liječe se oralnim ili intravenskim antihistaminicima dok se gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja ili abdominalnih grčeva liječe oralnim i intravenskim H<sub>2</sub> antihistaminicima ili anitemeticima. U rijetkim slučajevima kada dođe do sistemskih reakcija koje uključuju dva ili više organa primjenjuje se epinefrin intramuskularno (29). Kada se simptomi stave pod kontrolu protokol se nastavlja davanjem sljedeće doze acetilsalicilne kiseline ili intranazalnog ketorolaca ovisno o protokolu (29).

Mehanizam na koji način desenzibilizacija mijenja reakciju oboljelih na NSAIL-e nije u potpunosti razjašnjen. Postoje dokazi da uzrokuje smanjenu produkciju PGD<sub>2</sub>, LTE<sub>4</sub> i INF- $\gamma$  te da smanjuje broj cis-LT receptora i stvaranje IL-4 (4,22).

Desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom ne stvara trajnu toleranciju na NSAIL-e zbog čega bolesnici koji su prošli postupak moraju svakodnevno uzimati ASK-u da bi održali to stanje desenzibilizacije. Ukoliko bolesnik prekine uzimanje ASK-e na period duži od 72 sata prijašnja preosjetljivost se ubrzo vraća i postupak desenzibilizacije je potrebno ponoviti. Ukoliko se radi o prekidu uzimanja kraćem od 48 sati zbog bolesti ili operacije terapija se može nastaviti bez ponovljenog postupka desenzibilizacije (1,30). Održavanje stanja desenzibilizacije omogućava oboljelima primjenu COX-1 inhibitora bez pojave karakterističnih simptoma preosjetljivosti (1).

Svakodnevna terapija acetilsalicilnom kiselinom započinje dan nakon završenog postupka desenzibilizacije (1). Preporučena dnevna doza iznosi 1300 mg podijeljeno u dvije doze kroz mjesec dana. Ukoliko dođe do značajnog poboljšanja simptoma doza se postepeno mjesečno smanjuje do idealnih 325 mg dva puta dnevno (30). Ova doza održavanja obično se dobro podnosi. Od komplikacija koje mogu nastati uslijed dugotrajne primjene ASK-e najčešće su zabilježeni gastrointestinalna bol zbog smanjene sinteze gastričkog prostaglandina (PGI<sub>2</sub>) i krvarenje koje je najčešće kožno ali se može javiti i u nosu, bronhima, mjehuru ili gastrointestinalnom traktu (4).

White i suradnici prvi su 2013. godine opisali klinički fenomen „tihe desenzibilizacije“. Radi se o oboljelima od AERD-a s lažno negativnim oralnim provokacijskim testom koji je najčešće posljedica uzimanja leukotrijenskih antagonista i oralnih kortikosteroida u vrijeme izvođenja testa (29). Nakon njihova ukidanja ponovljeni test postaje pozitivan. Iako se ovaj fenomen rijetko javlja, ugrožava živote oboljelih i kliničari koji izvode postupak desenzibilizacije moraju biti upoznati s njim kako bi kod nekih bolesnika ponovili test i time potvrdili dijagnozu (32).

Mnogobrojne studije pokazale su da postupak desenzibilizacije i kasnija prolongirana upotreba acetilsalicilne kiseline značajno poboljšavaju kvalitetu života, preveniraju stvaranje nazalnih polipa i infekcije sinusa, smanjuju potrebu za upotrebom sistemskih kortikosteroida te poboljšavaju razinu kontrole astme (30).

Studija Berges-Gimena i suradnika uključila je 172 bolesnika sa AERD-om. Bolesnici su prošli desenzibilizaciju acetilsalicilnom kiselinom prema standardnom protokolu nakon čega su nastavili uzimati 650 mg acetilsalicilne kiseline dva puta dnevno u periodu od 1-5 godina. U 87% sudionika zabilježeno je poboljšanje simptoma već nakon 6 mjeseci terapije. Zabilježen je smanjeni broj infekcija sinusa kao i poboljšanje osjeta njuha i rinitisa, poboljšana je kontrola astme i smanjena potreba za uzimanjem oralnih kortikosteroida (33). Studija Stevensonova i suradnika pokazala je da su bolesnici s AERD-om trebali operaciju sinusa u prosjeku svake 3 godine. Nakon desenzibilizacije te uz svakodnevnu primjenu acetilsalicilne kiseline period između operacija produljen je na 10 godina, a u nekih bolesnika nazalni polipi nisu recidivirali (34). Retrospektivna studija koja je obuhvatila podatke 285 oboljelih koji su prošli postupak desenzibilizacije između 1995. i 2010. godine i nastavili svakodnevnu terapiju acetilsalicilnom kiselinom kroz period od najmanje 10 godina pokazala je kod većine oboljelih značajno poboljšanje osjeta mirisa, bolju kontrolu astme i alergijskog rinitisa te bolju kvalitetu života (35). Većina oboljelih nije trebala ponovnu operaciju sinusa. Ova studija prva je dokazala da je desenzibilizacija i svakodnevna terapija acetilsalicilnom kiselinom sigurna i učinkovita kroz duži vremenski period (35).

Osim što je klinički učinkovita ova terapija je i ekonomski isplativa jer značajno smanjuje medicinske troškove (smanjen broj operacija sinusa, smanjen broj hospitalizacija i intervencija u jedinicama intenzivne njege, smanjenje troškova u primarnoj i sekundarnoj profilaksi kardiovaskularnih bolesti) (30).

### **3.1.3. Kortikosteroidi**

#### **3.1.3.1. Intranazalni kortikosteroidi**

Intranazalni kortikosteroidi: budesonid, flutikazon propionat, mometazon fuorat, triamkinolon acetonid, beklometazon dipropionat i flutikazon fuorat osnova su terapije za liječenje bolesnika s kroničnim rinosinusitisom. Izrazito su učinkoviti u liječenju upale sinusa, simptoma rinitisa kao i u preveniranju stvaranja nosnih polipa nakon operacije (29,36). S obzirom da su sve te manifestacije prisutne kod oboljelih od AERD-a neupitna je njihova učinkovitost kod ove skupine bolesnika. Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija koja je proučavala utjecaj flutikazon propionata na kronični eozinofilni rinosinitis kod oboljelih od AERD-a pokazala je blagotvoran učinak flutikazon propionata već u prvom tjednu primjene. Zabilježeno je statistički značajno povećanje inspiratornog vršnog protoka zraka kao i značajno smanjenje nazalne kongestije, rinoreje i kihanja te poboljšanje osjeta njuha. U nosnoj sluznici oboljelih intranazalni kortikosteroidi smanjuju broj eozinofila, otpuštanje triptaze iz mastocita i aktivaciju T- stanica. Eozinofilna upala važan je faktor u nastanku nosnih polipa pa je primjena intranazalnih kortikosteroida korisna u njihovoj prevenciji. Mastareiz i suradnici ovom studijom su dokazali su upotreba flutikazon propionata u potpunosti prevenira nazalne simptome koje nastaju kao posljedica preosjetljivosti na acetilsalicilnu kiselinu i NSAIL-e. Nakon njegove primjene intranazalni provokacijski test L-lizin acetilsalicilnom kiselinom bio je negativan. Iz ovoga proizlazi da su flutikazon propionat i ostali intranazalni kortikosteroidi učinkoviti u liječenju kroničnog eozinofilnog rinosinitisa kod oboljelih od AERD-a.(37)

### **3.1.3.2. Inhalacijski kortikosteroidi**

Većina oboljelih od AERD-a ima simptome kronične astme koja se prema smjernicama liječi inhalacijskim kortikosteroidima u kombinaciji sa ili bez kratko ili dugodjelujućih  $\beta$ -2 agonista. Ovi lijekovi vrlo su učinkoviti u kontroli upale i drugih simptoma astme i važna su terapijska mogućnost jer smanjuju potrebu za oralnim kortikosteroidima (6).

### **3.1.3.3. Oralni kortikosteroidi**

Slabo kontrolirana astma i teška nosna polipoza kod oboljelih od AERD-a razlog su za primjenu oralnih kortikosteroida. Nakon njihove primjene ubrzo dolazi do poboljšanja plućne funkcije, smanjenja veličine polipa, simptoma opstrukcije i rinoreje. Kod nekih oboljelih dolazi do djelomičnog ili potpunog oporavka osjeta njuha. Uobičajena je kratkotrajna primjena prednizona (1mg/kg/dan) jednom dnevno, ujutro, dok se niske doze kortikosteroida kroz duži period ne preporučuju zbog štetnog djelovanja na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (36). Zbog velikog broja nuspojava i štetnog djelovanja oralni kortikosteroidi ne bi trebali biti prva linija terapije u liječenju AERD-a (6).

### **3.1.4. Leukotrijenski modifikatori**

Lekotrijeni se sintetiziraju iz arahidonske kiseline u lipooksigenaznom putu i imaju važnu ulogu u održavanju i pogoršavanju upale u AERD-u. Izlučuje ih veći broj upalnih stanica od kojih su najvažniji eozinofili, mastociti, bazofili, monociti i makrofagi. Njihovi brojni učinci posredovani su receptorima na ciljnim stanicama. Postoje dva pristupa u farmakološkom blokiranju leukotrijena. Jedan je inhibicija sinteze blokiranjem puta 5-lipooksigenaze a drugi je sprječavanje njihova vezanja za receptore na ciljnim stanicama (38). S obzirom da je prevelika produkcija leukotrijena jedna od glavnih karakteristika AERD-a leukotrijenski antagonisti (cis-LTR<sub>1</sub>A) i inhibitori 5-lipooksigenaze (5-LOINH) često su propisivani

lijekovi oboljelima od ove bolesti (39). Propisuju se kao monoterapija ili kao dodatak standardnoj farmakološkoj terapiji. Njihova primjena dovodi do poboljšanja plućne funkcije, simptoma u gornjim i donjim dišnim putovima, kvalitete života, smanjenja egzacerbacija astme i potrebe za primjenom bronhodilatatora (39). Antagonisti leukotrijenskih receptora s visokim afinitetom i selektivnošću vežu se na leukotrijenske receptore i na taj način blokiraju upalne učinke izazvane leukotrijenima. Bronhodilatacijski učinak nastupa već nekoliko sati nakon primjene dok ostali protuupalni učinci nastupaju kasnije a očituju se u smanjenju nakupljanja upalnih stanica, edema sluznice i lučenja sluzi (38).

Dahlen i suradnici proveli su randomizirano dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje koje je proučavalo kakav učinak ima dodavanje montelukasta, antagonista leukotrijenskih receptora, standardnoj terapiji kortikosteroidima na oboljele od AERD-a. Poboljšanje simptoma kod oboljelih zamijećeno je već nakon prvog dana primjene. Nakon 4 tjedna primjene montelukasta, u odnosu na placebo došlo je do statistički značajnog povećanja plućne funkcije (10%), smanjene primjene bronhodilatatora (27%), smanjenja broja egzacerbacija astme (54) % i noćnog buđenja (35%) dok je kvaliteta života ispitanika bila značajno poboljšana (40).

Upotreba antagonista leukotrijenskih receptora prije postupka desenzibilizacije ASK-om dovodi do smanjenja bronhokonstrikcije i omogućava sigurnije izvođenje protokola. Stoga se preporuča njihova primjena najmanje tjedan dana prije izvođenja postupka desenzibilizacije (41).

Kieff i suradnici proučavali su učinkovitost montelukasta u liječenju nosnih polipa. U istraživanju su sudjelovala 24 ispitanika sa nosnim polipima koji su 6 mjeseci bili na terapiji intranazalnim kortikosteroidima. Dodavanje montelukasta postojećoj terapiji kod 17 oboljelih dovelo je do smanjenja eozinofilne upale i poboljšanja dnevnih nazalnih simptoma (nazalne kongestije, curenja nosa, kihanja i glavobolje) (42). Mehanizam djelovanja montelukasta u slučaju nosnih polipa nije u potpunosti jasan i potrebna su dodatna istraživanja da bi se ovo djelovanje potvrdilo.

Oboljeli od AERD- imaju povišenu aktivnost 5-lipooksigenaze zbog čega stvaraju velike količine cis leukotrijena. Zileuton je jedini odobreni, direktni inhibitor 5-lipooksigenaze koji na taj način smanjuje produkciju leukotrijena. Dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje evaluiralo je učinak zileutona na oboljele od AERD-a. Ukupno 40 oboljelih koji su prethodno bili na terapiji inhalacijskim i oralnim kortikosteroidima primalo je 600 mg zileutona četiri puta dnevno kroz 6 tjedana kao dodatnu terapiju. Dodatak zileutona doveo je do poboljšanja plućne funkcije, poboljšanja osjeta njuha, smanjenja rinoreje i nazalne kongestije. Doveo je do smanjenja preosjetljivosti bronha na histamin kao i smanjenja bronhokonstrukcije uzrokovane acetilsalicilnom kiselinom. Ovo istraživanje prvo je potvrdilo da dodatak inhibitora 5- lipooksigenaze standardnoj terapiji doprinosi boljoj kontroli AERD-a (43).

Inhibicijom 5-lipooksigenaze zileuton sprečava sveukupnu produkciju leukotrijena što ga čini učinkovitijim u kontroli bolesti od antagonista leukotrijenskih receptora koji selektivno blokiraju samo cis-LT1 receptore dok se vezanje leukotrijena na cis-LT2, GPR<sub>99</sub> i P2Y<sub>12</sub> receptore i dalje nastavlja. Unatoč većoj učinkovitosti zileuton se u praksi primjenjuje manje od antagonista leukotrijenskih receptora koji su jeftiniji i imaju manje nuspojava (18). Glavna nuspojava zileutona je hepatotoksičnost te je potrebno stalno praćenje vrijednosti transaminaza za vrijeme trajanja terapije (10).

### **3.1.5. Operacija sinusa**

Kod bolesnika sa teškim kroničnim rinosininitisom, polipima i nosnom opstrukcijom koji ne reagiraju na terapiju intranazalnim ili oralnim kortikosteroidima često se primjenjuje kirurško liječenje koje uključuje polipektomiju, funkcionalnu endoskopsku operaciju sinusa (FEES) i etmoidektomiju (19). Cilj kirurškog liječenja je uklanjanje polipa, smanjenje simptoma nazalne opstrukcije, poboljšanje osjeta njuha i bolja kontrola astme (36). Nažalost, oboljeli od AERD-a imaju teži oblik bolesti i slabije reagiraju na kirurško liječenje u odnosu na ostale te je često potrebno ponovljeno kirurško liječenje kako bi se simptomi bolesti držali pod kontrolom (29). Kod nekih polipi počinju ponovo rasti već nekoliko tjedana nakon

operacije (4). Operacija sinusa ne utječe na podležecu upalnu komponentu bolesti stoga je nakon operacije neophodna desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom, terapija intranazalnim i oralnim kortikosteroidima ili LTMA-a (29). Desenzibilizacija i prolongirana terapija acetilsalicilnom kiselinom u kombinaciji sa kirurškim liječenjem dokazano produžuju vrijeme između dvije operacije (34,44). Uklanjanje polipa omogućava nesmetanu irigaciju sinusa i primjenu intranazalnih kortikosteroida koji su važna terapijska opcija za oboljele. Endoskopska operacija sinusa smanjuje potrebu za lijekovima za astmu, poboljšava kvalitetu života, sinonazalne i bronhijalne simptome te smanjuje broj hospitalizacija i posjeta jedinicama hitne pomoći (44). Operacija sinusa ne može izliječiti AERD ali je neophodan dodatak u njezinu liječenju (45).

### **3.1.6. Ostale terapijske mogućnosti**

Ispiranje nosne šupljine fiziološkom otopinom i sprejevima učinkovito je pomoćno sredstvo za tretiranje kroničnog rinosinuitisa. Ovaj jednostavan postupak uklanja sekret iz nosa, ispire alergene i iritanse te omogućuje bolje djelovanje intranazalnih kortikosteroida (6).

Derivati salicilne kiseline često se primjenjuju kao aditivi u hrani i to kao konzervansi i pojačivači okusa. Osim toga raširena je i njihova primjena u kozmetičkoj industriji. Pojedine vrste hrane sadrže značajne količine salicilata stoga je kod preosjetljivih osoba potreban dodatan oprez prilikom njihove konzumacije (Tablica 4.) (46). Dijeta s manjim udjelom salicilata pokazala se učinkovitom u smanjivanju simptoma AERD-a. Izbjegavanje voća, povrća, začina i pića bogatih salicilatima kroz 6 tjedana poboljšalo je nazalne simptome kod oboljelih a postignuta je bolja kontrola astme (47). S obzirom da je AERD kronična bolest dijeta s niskim udjelom salicilata mogla bi u budućnosti biti novi dodatak liječenju koji je potrebno dodatno istražiti.



Tablica 4. Udio salicilata u pojedinim vrstama hrane ( prilagođeno prema literaturnom navodu 46 )

Udio salicilata u hrani*			
	visok	srednji	nizak
<b>povrće</b>	brokula, cikorija, endivija, tikvica, rotkvica, čili papričica	krastavac, patlidžan, špinat, artičoka, gljive, mrkva, rajčica	grašak, celer, cvjetača, kupus, kelj, grah, cikla, leća, soja, šparoge, poriluk, luk, zelena salata, hren, krumpir, bundeva
<b>voće</b>	marelice, borovnice, brusnice, kupine, maline, ribiz, datulje, ananas, jagode, naranče, grožđice	avokado, trešnja, grejp, kivi, mandarina, lubenica, breskve, jabuke (Granny Smith), grožđe, nektarine	limeta, banana, smokva (svježa), limun, mango, šljive, nar, kruška
<b>začini</b>	anis, crvena paprika prah, kim, kopar, cimet, menta, origano, ružmarin, kadulja, timijan, kurkuma, celer (suhi)	bosiljak, med, lovorov list, klinčić, đumbir, kardamom, papar	kakao prah, šafran, sol, ocat, komorač, češnjak, peršin, korijander (svježi), vanilija (ekstrakt)
<b>žitarice</b>		kukuruz	ječam, zob, riža, raž, pšenica, heljda, proso
<b>orašasti plodovi / sjemenke</b>	kikiriki, bademi, pistacije, pinjoli	lješnjaci, sezam, kokos, sjemenke suncokreta, orasi	indijski oraščić, mak
<b>piće</b>	vino, rum, likeri, sok od jabuke, brusnice, naranče, ananasa, čajne mješavine	kava, čaj (kamilica, šipak, menta), piva, coca-cola, konjak,	votka, viski, đin
<b>ostala hrana</b>			meso ( svinjetina, janjetina govedina), riba, jaja, mliječni proizvodi

\*udio salicilata može varirati ovisno o podrijetlu namirnice, uvjetima uzgoja, obradi i uvjetima skladištenja

Schneider i suradnici dokazali su da smanjenje udjela proinflammatoryh omega-6 kiselina i povećanje antiinflammatoryh omega-3 kiselina u prehrani oboljelih smanjuje sistemsku produkciju leukotrijena  $\text{LTE}_4$  i prostaglandina  $\text{PGD}_2$  a time i upalu u AERD-u (48).

Upotreba antibiotika u AERD-u rezervirana je samo za slučajeve bakterijske infekcije uz prisutnost gnojnog iscjetka, glavobolje i temperature. U tom slučaju najčešće se koristi amoksisilin u kombinaciji s klavulanskom kiselinom kao antibiotik prvog izbora, cefalosporini druge ili treće generacije, makrolidi ili fluorokinoloni kao ostale opcije. Prolongirana upotreba niskih doza makrolida kod nekih pacijenata ima imunomodulatorno djelovanje i dovodi do smanjenja broja i veličine nosnih polipa (36).

## 3.2. NOVE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

### 3.2.1. Biološki lijekovi

Biološki lijekovi predstavljaju značajan pomak u liječenju astme. Njihova primjena u liječenju astme započela je uporabom omalizumaba, monoklonskog anti-IgE-protutijela. Osim omalizumaba primjenjuju se i antieozinofilni lijekovi reslizumab, mepolizumab, benralizumab i dupilumab koji su se pokazali učinkoviti u liječenju alergijske i nealergijske eozinofilne astme. Ovi lijekovi znatno poboljšavaju plućnu funkciju, smanjuju broj egzacerbacija astme, smanjuju potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida i poboljšavaju kvalitetu života (20). Njihova puna klinička učinkovitost može se očekivati samo kod pažljivo odabranih skupina bolesnika. Stoga je prije njihove primjene potrebno provesti postupak fenotipizacije koji omogućuje kvalitetnije individualizirano liječenje (20). GINA (Global Initiative for Asthma) smjernice ističu potencijalnu korist fenotipizacije teške astme u slučaju teške alergijske, aspirinske i eozinofilne astme (49).

Iako upotreba ovih lijekova nije odobrena za liječenje AERD-a pojedinačni slučajevi i studije dokazali su njihovu učinkovitost.

#### 3.2.1.1. Omalizumab

Omalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK iz stanične linije jajnika sisavca kineskog hrčka. Vezanjem na IgE omalizumab sprječava vezanje IgE na FcεRI (IgE receptor visokog afiniteta), smanjujući pri tome količinu slobodnog IgE koji je na raspolaganju za pokretanje alergijske kaskade. Osim toga smanjuje i ekspresiju FcεRI receptora na mastocitima, bazofilima i dendričkim stanicama i na taj način ih stabilizira. Omalizumab je indiciran kao dodatna terapija za poboljšanje kontrole astme u bolesnika s teškom perzistentnom alergijskom astmom koji imaju pozitivan kožni test ili *in vitro* reaktivnost na cjelogodišnji inhalacijski alergen te koji imaju

smanjenu funkciju pluća (FEV1 < 80%) kao i česte simptome tijekom dana ili buđenja tijekom noći i koji imaju višestruke dokumentirane teške egzacerbacije astme, usprkos visokim dnevnim dozama inhalacijskih kortikosteroida uz dugodjelujući inhalacijski  $\beta$  2-agonist. Osim toga indiciran je kao dodatna terapija za liječenje kronične spontane urtikarije u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 i više godina) s neodgovarajućim odgovorom na liječenje antagonistima H1 histaminskih receptora (50). Odgovarajuća doza i učestalost doziranja omalizumaba uvjetovana je početnom IgE vrijednošću (IU/ml) izmjerenom prije početka liječenja, kao i tjelesnom težinom (kg). Bolesnicima treba, prije primjene inicijalne doze, odrediti razinu IgE pomoću bilo kojeg komercijalnog testa za ukupni IgE u serumu kako bi im se utvrdila doza. Na temelju ovih rezultata, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg omalizumaba u 1 do 4 supkutane injekcije (50). Primjenjuje se isključivo supkutano svaka 2 do 4 tjedna. Klinička ispitivanja su pokazala kako je potrebno najmanje 12-16 tjedana da se terapija pokaže učinkovitom. Nakon supkutane primjene sporo se apsorbira a bioraspoloživost mu iznosi 62%. Vršnu koncentraciju doseže nakon 7-8 dana. Razgrađuje se u retikuloendotelnom sustavu i u stanicama endotela te se dio izlučuje nerazgrađen putem žuči. Najčešće nuspojave omalizumaba su: sinusitis, glavobolja, vrućica, faringitis, svrbež i otok na mjestu primjene dok se anafilaktička reakcija javlja vrlo rijetko (0,2%) (50). Njegova primjena dovodi do poboljšanja simptoma, manje potrebe za simptomatskim lijekovima, omogućuje smanjenje doza oralnih kortikosteroida i smanjuje rizik od nastanka egzacerbacija (50). Iako je odobren samo za liječenje teške alergijske astme i kronične spontane urtikarije različite studije pokazale su njegovu učinkovitost u liječenju AERD-a.

Gevaert i suradnici proveli su 2013. godine randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje u kojem su sudjelovala 24 bolesnika sa astmom i nosnim polipima. Ukupno 12 od 24 ispitanika imalo je dokazanu AERD. Ispitanici su primili 4-8 supkutanih doza omalizumaba kroz 16 tjedana. U grupi koja je primala omalizumab nakon 16 tjedana zabilježeno je statistički značajno smanjenje veličine polipa, poboljšanje CT nalaza, smanjenje nosne kongestije, rinoreje, piskanja i dispneje a poboljšan je osjet mirisa i kvaliteta života. Ovo istraživanje prvo je dokazalo učinkovitost

omalizumaba u smanjivanju kliničkih simptoma bolesti kao i u poboljšanju kvalitete života kod grupe bolesnika sa kroničnim rinosinuitisom i astmom (51).

Hayashi i suradnici proveli su 2016. godine prospektivnu studiju na 21 ispitaniku sa potvrđenim AERD-om. Primjena omalizumaba kroz 12 mjeseci kod ovih ispitanika dovela je do smanjenja urinarnog LTE<sub>4</sub> i 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandina F<sub>2</sub>, najznačajnijeg PGD<sub>2</sub> metabolita, dokazujući da je smanjujući ekspresiju Fc $\epsilon$ RI receptora na mastocitima omalizumab inhibirao aktivaciju mastocita a time i produkciju leukotrijena što ga čini potencijalno učinkovitom terapijom za ovu bolest. Osim ovog za AERD najznačajnijeg učinka omalizumab je doveo do smanjenja broja eozinofila u krvi, smanjenja broja egzacerbacija astme i hospitalizacija, smanjene upotrebe sistemskih i inhalacijskih kortikosterioda, smanjenja nazalne kongestije, rinoreje, dispneje, kašlja i anosmije (52). Ovom studijom dokazana je učinkovitost omalizumaba u liječenju simptoma gornjih i donjih dišnih putova kod oboljelih od AERD-a.

Philips–Angels i suradnici proveli su istraživanje na 7 ispitanika sa teškom astmom i potvrđenom preosjetljivošću na NSAIL-e. Nakon 6 mjeseci terapije omalizumabom kod ispitanika je zabilježeno statistički značajno smanjenje broja egzacerbacija, poboljšana kvaliteta života a 6 od 7 ispitanika steklo je potpunu toleranciju na NSAIL-e tj. imalo je negativan provokacijski test acetilsalicilnom kiselinom. Iako točan mehanizam djelovanja omalizumaba na AERD tek treba biti otkriven ovo istraživanje pokazalo je njegovu učinkovitost u kontroli preosjetljivosti na NSAIL-e (53).

Osim ovih istraživanja u literaturi je zabilježeno nekoliko pojedinačnih slučajeva učinkovitosti omalizumaba u liječenju AERD-a. Bergmann i suradnici opisali su slučaj 55 godišnje žene, sa slabo kontroliranom astmom, kroničnim rinosinuitisom i polipozom. Ispitanica je imala 50 egzacerbacija u 5 godina, 3 operacije sinusa i 2 hospitalizacije zbog anafilaksije nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline. Nakon primjene omalizumaba 450 mg mjesečno njezini simptomi vrlo brzo su se poboljšali a provokacijski test ASK-om je postao negativan. Nakon 2 godine bolesnica je iz osobnih razloga prekinula uzimanje omalizumaba nakon čega su se njezini simptomi vrlo brzo vratili a test ASK-om

postao pozitivan. Ponovnim uvođenjem omalizumaba u terapiju simptomi su nestali (54). Mehanizam djelovanja omalizumaba u AERD-u koji se ne smatra IgE posredovanom bolešću još uvijek nije jasan. Za razliku od astme gdje je za njegovu punu učinkovitost potrebno nekoliko mjeseci kod opisanih pojedinačnih slučajeva AERD-a njegovo djelovanje nastupa vrlo brzo i dokazano poboljšava plućnu funkciju, kvalitetu života i dovodi do potpune tolerancije NSAIL-a. Djelovanje omalizumaba na astmu, polipe i preosjetljivost na NSAIL-e čini ga dobrom terapijskom opcijom za oboljele od AERD-a. Da bi se potvrdili ovi učinci omalizumaba potrebno je provesti daljnja randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana istraživanja.

### **3.2.1.2. Mepolizumab**

Zahvaljujući novim saznanjima o mehanizmu nastanka AERD-a u kojima interleukin 5 (IL-5) igra važnu ulogu biološki lijekovi koji inhibiraju IL-5 ili njegovo vezanje na alfa podjedinicu receptora potencijalno su dobre terapijske mogućnosti za liječenje ove bolesti.

Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo, proizvedeno na stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK koje s visokim afinitetom i specifičnošću ciljano djeluje na humani interleukin-5 (IL-5). IL-5 je glavni citokin odgovoran za rast, diferencijaciju, regrutiranje, aktivaciju i preživljenje eozinofila. Mepolizumab inhibira biološku aktivnost IL-5, tako što blokira vezivanje IL-5 za alfa lanac kompleksa IL-5 receptora koji se eksprimiraju na staničnoj površini eozinofila, te na taj način inhibira signalizaciju putem IL-5 i smanjuje proizvodnju i preživljavanje eozinofila (55). Mepolizumab je indiciran kao dodatna terapija u liječenju teške refraktorne eozinofilne astme u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina (55). Namijenjen je za dugoročno liječenje. Potrebu za nastavkom liječenja treba razmotriti najmanje jednom godišnje na temelju liječnikove ocjene težine bolesti u bolesnika i stupnja kontrole egzacerbacija. Primjenjuje se supkutano jednom u 4 tjedna. Nakon primjene sporo se apsorbira a vršnu koncentraciju dostiže nakon 4-8 dana.

Bioraspoloživost mu iznosi 64%-80%. Najčešće zabilježene nuspojave mepolizumaba su glavobolja, bol i otok na mjestu primjene, bol u leđima i umor (55).

Kliničke studije DREAM, SIRIUS, MENSA i MUSCA dokazale su da primjena mepolizumaba dovodi do smanjenja broja egzacerbacija, smanjene potrebe za primjenom kortikosteroida i bolje kvalitete života kod grupe bolesnika s teškom astmom i povišenim brojem eozinofila u krvi (56).

Gevaert i suradnici proveli su randomizirano, dvostruko slijepo istraživanje na bolesnicima s kroničnim rinosinusitisom i nosnom polipozom koji su slabo reagirali na kortikosteroidnu terapiju. AERD je potvrđena kod 5 od ukupno 20 ispitanika. Ispitanici su primili dvije doze mepolizumaba od 750 mg u razmaku od mjesec dana. Rezultati su pokazali da je kod 12 od ukupno 20 ispitanika došlo do značajnog smanjenja polipa što je i potvrđeno kompjutoriziranom termografijom. S obzirom da u 85% slučajeva nosne polipe karakterizira značajna eozinofilija i da IL-5 imaju temeljnu ulogu u sazrijevanju eozinofila u koštanoj srži, migraciji u ciljna tkiva i aktivaciji na mjestu eozinofilne upale to čini mepolizumab dobrom terapijskom opcijom za liječenje CRS i NP (57). Prisutnost nosnih polipa jedna od četiri glavne karakteristike AERD-a zbog čega bi mepolizumab mogao biti učinkovit dodatak u njezinu liječenju.

Bachert i suradnici proveli su 2016. godine slično randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje na ispitanicima sa nosnom polipozom koji su trebali operaciju. Nakon šest mjeseci tijekom kojih su ispitanici uz terapiju kortikosteroidima primili ukupno šest doza mepolizumaba od 750 mg. statistički značajan broj ispitanika (30%) nije trebao operaciju a zabilježeno je i poboljšanje sino-nazalnih testova (SNOT-22) (58). Iako ova istraživanja nisu dizajnirana isključivo za AERD njihovi rezultati mogu se primijeniti i na ovu skupinu bolesnika s obzirom da nosni polipi oboljelih od AERD imaju 3 puta više eozinofila u usporedbi s nosnim polipima onih koji toleriraju NSAID-e kao i velike količine IL-5. Biopsija bronhalne mukoze oboljelih pokazuje tri puta više vrijednosti eozinofilnog kationskog proteina u usporedbi s zdravim pojedincima što upućuje na eozinofilnu infiltraciju donjih

dišnih putova. Osim toga periferna eozinofilija sa više od 300 stanica u mikrolitru krvi također je karakteristika AERD-a. Sve ove biološke značajke sugeriraju da bi anti-IL-5 terapija mogla biti učinkovita kod oboljelih od AERD-a (59).

Tuttle i suradnici napravili su 2018. godine prvu retrospektivnu studiju utjecaja mepolizumaba na bolesnike s AERD-om. Ukupno 22 ispitanika sa potvrđenom AERD-om primilo je najmanje tri doze mepolizumaba (100 mg). Većina ispitanika bila je na terapiji oralnim kortikosteroidima, visokoj dozi acetilsalicilne kiseline ili imala operaciju sinusa. Nakon primljene najmanje 3 doze (3-11 doza) mepolizumaba zabilježeno je smanjenje ukupnog broja eozinofila, poboljšanje osjet mirisa, smanjena nosna kongestija i potreba za oralnim kortikosteroidima, postignuta je bolja kontrola astme a poboljšana je i kvaliteta života (59). Zabilježeno poboljšanje sino-nazalnih testova (SNOTT-22) bilo je veće nego u prethodne dvije studije sugerirajući da oboljeli od AERD-a bolje reagiraju na terapiju mepolizumabom od osoba s kroničnim rinosinusitisom i polipima koje podnose NSAIL-e (59). S obzirom da liječnici imaju relativno mali izbor lijekova za liječenje teške nosne polipoze, sinonazalne kongestije i anosmije koje su karakteristične za AERD mepolizumab predstavlja terapijsku mogućnost koju treba dodatno istražiti i iskoristiti.

### **3.2.1.3. Reslizumab**

Reslizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv ljudskog interleukina 5 (IL-5) proizvedeno u stanicama mijeloma miša pomoću tehnologije rekombinantne DNK. Veže se specifično za IL-5 i ometa vezanje IL-5 za njegove receptore na površini stanice. Vezanjem za ljudski IL-5 blokira njegovu biološku funkciju a posljedično su preživljenje i aktivnost eozinofila smanjeni. Indiciran je kao dodatna terapija u odraslih bolesnika s teškom eozinofilnom astmom koja nije odgovarajuće kontrolirana unatoč visokoj dozi inhalacijskih kortikosteroida plus drugi lijek za terapiju održavanja (60). Za razliku od ostalih monoklonskih protutijela daje kao intravenska infuzija u dozi od 3 mg/kg tjelesne mase jednom



svaka četiri tjedna. Kod bolesnika s eozinofilijom >400 st/ $\mu$ l znatno poboljšava razinu kontrole bolesti, reducira broj akutnih egzacerbacija, produžuje vrijeme do prve egzacerbacije, povisuje kvalitetu života mjerenu standardnim upitnicima te poboljšava plućnu funkciju (20). Vršne koncentracije u serumu od približno 80  $\mu$ g/ml obično se opažaju na kraju infuzije. Smatra se da se reslizumab razgrađuje enzimskom proteolizom na male peptide i aminokiseline, a vrijeme poluživota mu je približno 24 dana. Najčešće prijavljene nuspojave su povišena kreatin fosfokinaza u krvi (2%) i mijalgija dok je anafilaktička reakcija prijavljena u manje od 1% slučajeva (60). Namijenjen je za dugotrajno liječenje pa se o nastavku liječenja odlučuje najmanje jedanput godišnje na temelju težine bolesti i razini kontrole egzacerbacija.

U dvije randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolirane studije koje su proučavale učinak reslizumaba na skupinu bolesnika sa slabo kontroliranom teškom astmom i povišenim brojem eozinofila u krvi zabilježeno je smanjenje egzacerbacija astme za 50 % i 59% u odnosu na placebo. Osim toga produženo je i vrijeme do pojave prve egzacerbacije. Obje studije zabilježile su smanjenje broja eozinofila u krvi i sputumu, poboljšanje FEV1 vrijednosti kao i poboljšanje kvalitete života ispitanika na reslizumabu (61). Većina ispitanika koji su sudjelovali u ovom ispitivanju bili su teški bolesnici koji su inicijalno liječeni prema GINA smjericama za stupnjeve 4 i 5 i upravo kod njih zabilježen je najveći učinak reslizumaba (61).

Katial i suradnici napravili su analizu rezultata prethodnog istraživanja koje je obuhvatilo bolesnike s preosjetljivošću na NSAID-e. Prema toj analizi 11% (n=103/953) svih ispitanika imalo je preosjetljivost na NSAID-e a 6% ovih bolesnika (n=56) imalo je i kronični rinosinusitis s nosnom polipozom. Kod ispitanika preosjetljivih na NSAID-e primjenom reslizumaba broj egzacerbacija smanjen je za 62 % dok je kod ispitanika sa preosjetljivošću na NSAID-e i kroničnim rinosinusitisom smanjen za 79% u odnosu na placebo. U obje grupe zabilježeno je klinički značajno povećanje FEV1. Iz ovih rezultata može se zaključiti da bolesnici koji uz slabo kontroliranu astmu imaju preosjetljivost na NSAID-e i kronični rinosinusitis s nosnom polipozom imaju najviše koristi od terapije reslizumabom (62). Stoga bi

reslizumab mogao biti jedna od potencijalno dobrih terapijskih mogućnosti za liječenje AERD-a. Potrebno je provesti daljnja specifična i ciljana ispitivanja da bi se ove pretpostavke i potvrdile.

Gevaert i suradnici proveli su randomizirano dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje u kojem su proučavali utjecaj jedne intravenske doze reslizumaba na 24 ispitanika s nosnom polipozom. Primjena jedne doze reslizumaba (3mg/kg) nakon 4 tjedna kod polovice ispitanika dovela je do smanjenja veličine nosnih polipa. Smanjenje nosnih polipa zabilježeno je samo kod ispitanika koji su imali povišene IL-5 vrijednosti (>40pg/ml) u nosnom sekretu. Ovaj podatak bitan je jer se na taj način može predvidjeti koji oboljeli će imati koristi od terapije reslizumabom. Broj eozinofila u krvi ostao je snižen i do 8 tjedana nakon primjene reslizumaba. Nakon 32 tjedna od primjene reslizumaba kod 10 ispitanika došlo je do povratne eozinofilije pri čemu je zabilježeno 100% povećanje broja eozinofila bez pogoršanja simptoma (63).

Na temelju ovih istraživanja može se zaključiti da je reslizumab učinkovit kod bolesnika sa teškim i čestim egzacerbacijama astme, kod bolesnika s kroničnim rinosinusitisom, sinonazalnom polipozom i preosjetljivošću na NSAID-e. S obzirom da reslizumab učinkovito smanjuje veličinu polipa samo kod oboljelih koji imaju povišene vrijednosti IL-5 prije njegove primjene potrebno provesti postupak fenotipizacije i na taj način osigurati uspješno individualizirano liječenje.

#### **3.2.1.4. Benralizumab**

Benralizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK i djeluje protiv eozinofila (64). Sa visokim afinitetom i specifičnošću vezuje se za alfa podjedinicu humanog receptora interleukina-5 (IL-5R $\alpha$ ) te uzrokuje staničnu citotoksičnost posredovanu protutijelom (engl. Antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC) vežući prirodne ubilačke stanice (engl. natural killer – NK) na receptor za IL-5 na eozinofilu (20). To dovodi do gotovo potpunog nestanka eozinofila u sputumu i tkivima (90-96%) kao i u koštanoj srži i

krvi (65). Indiciran je kao dodatna terapija održavanja kod odraslih bolesnika s teškom eozinofilnom astmom koja nije dovoljno dobro kontrolirana unatoč liječenju visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida i dugodjelujućim  $\beta$ -agonistima. Preporučena doza benralizumaba je 30 mg i primjenjuje se supkutanom injekcijom svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana. Ako je na planirani datum propuštena injekcija benralizumaba, doziranje se treba nastaviti što je prije moguće prema indiciranom režimu doziranja. Ne smije se primijeniti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena doza. Benralizumab je jedino monoklonsko protutijelo s režimom doziranja od 8 tjedana što povećava suradljivost bolesnika. Benralizumab je namijenjen za dugoročno liječenje. Najmanje jednom godišnje potrebno je donijeti odluku o nastavku liječenja na temelju težine bolesti, razine kontrole egzacerbacija i broja eozinofila u krvi. Nakon supkutane primjene bolesnicima s astmom poluvrijeme apsorpcije je 3,5 dana a bioraspoloživost 59%. Benralizumab razgrađuju proteolitički enzimi koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu i nisu ograničeni na jetreno tkivo. Poluvrijeme eliminacije nakon supkutane primjene iznosi približno 15,5 dana. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su glavobolja (8%) i faringitis (3%) (64).

Studije SIROCCO, CALIMA i ZONDA dokazale su da primjena benralizumaba dovodi do smanjenja egzacerbacija astme za 51% u odnosu na placebo, da poboljšava plućnu funkciju i povećava FEV1, te smanjuje potrebu za oralnim kortikosteroidima (64). Iako nema specifičnih kliničkih studija koje su proučavale utjecaj benralizumaba na AERD smatra se da bi lijek trebao biti učinkovit jer djeluje na fenotip astme koja je prisutna kod ovih oboljelih. Trenutno je u toku randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje koje procjenjuje učinkovitost benralizumaba u liječenju eozinofilnog rinosinuitisa i nosne polipoze (66). Rezultati ovog istraživanja još nisu publicirani.

### 3.2.1.5. Dupilumab

Dupilumab je potpuno humano monoklonsko protutijelo proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK. Inteleukin 4 i IL-13 su TH2 citokini koji dijele isti receptor; IL-4R $\alpha$ . Dupilumab inhibira proinflamatorni učinak ovih citokina djelujući na alfa podjedinicu receptora IL-4 (67). Indiciran je za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u bolesnika starijih od 12 godina, kao dodatna terapija održavanja kod bolesnika s teškom eozinofilnom astmom te za liječenje astme ovisne o kortikosteroidima neovisno o fenotipu. Od lipnja 2019. godine dupilumab je prvi i jedini inhibitor IL-4/IL-13 koji je odobren kao dodatna terapija intranazalnim kortikosteroidima za liječenje slabo kontroliranog kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom kod bolesnika starijih od 18 godina. Preporučena doza dupilumaba za odrasle bolesnike oboljele od atopijskog dermatitisa je 600 mg (dvije injekcije od 300 mg), nakon čega se primjenjuje doza od 300 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom. Nakon jedne supkutane doze dupilumaba od 75 - 600 mg, medijan vremena do maksimalne koncentracije u serumu (t<sub>max</sub>) iznosi 3- 7 dana dok mu bioraspoloživost iznosi 61-64%. Preporučena doza za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom je 300 mg supkutano svaki drugi tjedan. Najčešće zabilježene nuspojave su reakcije na mjestu injiciranja, konjuktivitis, blefaritis, glavobolja i oralni herpes (67).

Bachert i suradnici proveli su randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje na 60 ispitanika sa kroničnim rinosinuitisom i nosnom polipozom koji nisu reagirali na terapiju intranazalnim kortikosteroidima. Od ukupnog broja ispitanika 35 je imalo astmu kao komorbiditet. Ispitanici su primili jednokratno 600 mg dupilumaba subkutano a zatim 300 mg tijekom 16 tjedana. Uz dupilumab dobivali su i nazalni sprej mometazon fuorata. Nakon 16 tjedana u grupi koja je uz mometazon fuorat primala dupilumab došlo je do smanjenja nosnih polipa, nosne kongestije i opstrukcije, poboljšana je osjet mirisa i kvaliteta života dok je kod ispitanika s astmom došlo do poboljšanja plućne funkcije (68).

Laidlaw i suradnici analizirali su podatke iz ovog istraživanja koji su se odnosili na oboljele od AERD-a. Od ukupno 60 ispitanika 19 je bilo preosjetljivo na NSAID-e. Ovi ispitanici imali su jaču opacifikaciju sinusa, slabiju plućnu funkciju i jaču anosmiju tj. teži oblik bolesti u odnosu na NSAID tolerantne ispitanike. Upravo kod ove populacije ispitanika zabilježen je najveći učinak dupilumaba. Dupilumab je doveo do statistički značajnog poboljšanja kliničkih, endoskopskih, radiografskih i farmakodinamičkih parametara kao i do poboljšanja kvalitete života (69).

Početakom 2019. godine objavljeni su rezultati treće faze ispitivanja multinacionalnih, randomiziranih, placebo kontroliranih, dvostruko slijepih studija SINUS- 24 i SINUS- 52 koji su potvrdili učinkovitost dupilumaba u liječenju kroničnog rinosinuitisa i nosne polipoze. Potvrđeno je da dodavanje dupilumaba standardnoj kortikosteroidnoj terapiji dovodi do smanjenja nosnih polipa (34% i 37%), smanjenja nosne kongestije (59% i 54%), poboljšanja osjeta mirisa (52% i 46%) i kvalitete života (59%). Dupilumab dokazano smanjuje potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida (74%) kao i potrebu za operacijom sinusa (83%) u odnosu na placebo (70). Kod ispitanika koji su imali astmu kao komorbiditet dodavanje dupilumaba standardnoj kortikosteroidnoj terapiji dovelo je do značajnog poboljšanja plućne funkcije a postignuta je i bolja kontrola astme. Od ukupnog broja ispitanika (n=724) koji su sudjelovali u ovim ispitivanjima 28% (n=204) imalo je potvrđenu AERD (71). Ubrzo nakon završetka ovih studija 26.06.2019 FDA odobrila je u Sjedinjenim Američkim Državama dupilumab kao dodatak terapiji intranazalnim kortikosteroidima za liječenje kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom u odraslih čija bolest nije dobro kontrolirana unatoč primjeni sistemskih kortikosteroida (70). Trenutno je u postupku dobivanje odobrenja za ovu indikaciju u EU.

S obzirom da oboljeli od AERD-a imaju najteži oblik kroničnog rinosinuitisa s nosnom polipozom koji često zahtjeva primjenu visokih doza sistemskih kortikosteroida i ponovljeno kirurško liječenje polipa za očekivati je da će upravo ova skupina bolesnika imati najviše koristi od primjene dupilumaba. Da bi dokazali ovu pretpostavku potrebno je provesti daljnja specifična istraživanja za ovu podskupinu oboljelih.

Iako za sada nema puno kliničkih studija koje su specijalno dizajnirane da bi dokazale učinkovitost monoklonskih protutijela u liječenju AERD-a povišena razina eozinofila kao i povišene vrijednosti IL-4 i IL-5 kod oboljelih čine ovu skupinu bolesnika dobrim kandidatom za primjenu bioloških lijekova. Da bi biološki lijekovi bili učinkoviti izuzetno je bitan racionalan odabir bolesnika tj. fenotipizacija. Fenotipizacija je postupak kojim se na temelju kliničkih i fizioloških osobitosti te odgovarajućih biomarkera mogu definirati skupine bolesnika s predvidivim odgovorom na opće i specifične terapijske opcije (72). Postupak fenotipizacije uključuje procjenu alergijskog statusa, određivanje broja eozinofila u krvi i iskašljaju te mjerenje koncentracije NO u izdahnutom zraku a u slučaju AERD-a preporučuju ga i GINA smjernice. Ovakav pristup omogućuje kvalitetnije individualizirano liječenje (72). Zbog čestog preklapanja ciljne populacije postavlja se pitanje koji biološki lijek odabrati (Tablica 5) (65). Meta analize pokazuju da su učinkovitosti omalizumaba i mepolizumaba slične a nepostojanje specifičnog biomarkera čini tu odluku još težom (65). Neki autori sugeriraju započinjanje liječenja antieozinofilnim lijekom zbog činjenice da se učinak lijeka može vrlo brzo ocijeniti padom broja eozinofila a sukladno tome i brzim kliničkim odgovorom dok se u slučaju omalizumaba klinički učinak javlja obično nakon nekoliko mjeseci terapije. U slučaju neuspjeha liječenja jednim biološkim lijekom liječenje se može nastaviti drugim biološkim lijekom (72). Eozinofili u krvi za sada su jedini prikladan biomarker na osnovu kojeg se ovi lijekovi propisuju stoga je pronalaženje novog specifičnog biomarkera koji će omogućiti personalizirano i precizno ordiniranje ovih skupih lijekova izuzetno bitno (56). Neki biološki lijekovi primjenjuju se intravenski drugi supkutano. Postoje razlike u njihovoj farmakologiji ali to ne utječe bitno na njihovu učinkovitost i sigurnost. S farmakološkog gledišta intravenska primjena superiornija je supkutanoj zbog brže apsorpcije, veće bioraspoloživosti i kraćeg vremena potrebnog za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi. Ovaj način primjene ima manje lokalnih nuspojava ali je i skuplji. Unatoč ovim karakteristikama bolesnici često daju prednost supkutanoj primjeni (73). Stoga bi put primjene trebao biti odabran na temelju učinkovitosti, sigurnosti i isplativosti uzimajući u obzir preference bolesnika jer se time povećava njihova adherentnost. Terapija biološkim lijekovima je skupa ali kako se

radi o skupini najtežih bolesnika njihova je primjena opravdana. Omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab i dupilumab potencijalno su dobre terapijske opcije za liječenje AERD-a koje je za ovaj klinički sindrom potrebno dodatno istražiti.

Tablica 5 . Usporedba bioloških lijekova za tešku astmu (prilagođeno prema literaturnom navodu 65).

Lijek	Režim davanja	Ciljana populacija	Klinički ishod
<b>Anti-Ig-E</b> Omalizumab (supkutano)	75-1200 mg svaka 2/4 tjedna	Astma ranog početka, ukupni serumski IgE $30 \leq \text{IgE} \leq 1500$ IU/ml, pozitivni kožni test	Potvrđena učinkovitost kod odraslih i djece, prevencija egzacerbacija
<b>Antil –IL-5</b> Mepolizumab (supkutano)	100 mg svaka 4 tjedna	Eozinofilna astma $\geq 300$ st/ $\mu\text{l}$ , astma kasnog početka, kronični rinosinuitis i NP	Klinički siguran, smanjena potreba za kortikosteroidima
Benralizumab (supkutano)	30 mg svaka 4 tjedna prve 3 doze, nakon toga svakih 8 tjedna	Eozinofilna astma $\geq 300$ st/ $\mu\text{l}$ , kronični rinosinuitis i NP, astma kasnog početka	Visoki afinitet za IL-5 receptor, ADCC, poboljšanje plućne funkcije, smanjenje tkivne eozinofilije
Reslizumab (intravenski)	3 mg/ kg svaka 4 tjedna	Eozinofilna astma $\geq 300$ st/ $\mu\text{l}$ , kronični rinosinuitis, NP	Personalizirano doziranje, poboljšanje plućne funkcije
<b>Anti-IL-4/ IL-13</b> Dupilumab (supkutano)	300 mg svaka 4 tjedna	Eozinofilna astma $\geq 150$ -300 st/ $\mu\text{l}$ , <b>AERD</b>	Poboljšanje plućne funkcije, smanjenje nosnih polipa, smanjena potreba za kortikosteroidima

ACCD= Stanična citotoksičnost posredovana protutijelom ( *Antibody-dependent cellular cytotoxicity* )

**AERD**= Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima ( *Aspirin Exacerbated Respiratory Disease* )

NP =Nosna polipoza

### 3.2.2. Ostale nove terapijske mogućnosti

U posljednje vrijeme se kao moguća terapija za liječenje AERD-a istražuju tienopiridini: klopidogel i prasugel. Radi se selektivnim antagonistima P2Y<sub>12</sub> receptora koji smanjuju agregaciju leukocita i trombocita a time na tkivnoj razini i upalu u AERD-u. Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana studija trenutno istražuje da li blokada receptora P2Y<sub>12</sub> prasugelom smanjuje težinu reakcija za vrijeme provokacije acetilsalicilnom kiselinom (11). Osim ovih lijekova kao potencijalna terapija za AERD istražuje se i antagonist tromboksanskih receptora ifetroban. Zna se da signaliziranje preko tromboksanskih receptora dovodi do bronhospazma stoga je pretpostavka da bi ifetroban kao antagonist ovih receptora mogao biti učinkovit u njegov sprječavanju (11).

Prostaglandin PGD<sub>2</sub> glavni je produkt mastocita i eozinofila i kod oboljelih od AERD-a se sintetizira u velikim količinama. Nakon lučenja veže se na DP<sub>1</sub> i CRTH<sub>2</sub> receptore i uzrokuje bronhokonstrikciju, vazodilataciju, migraciju eozinofila, bazofila i prirodnih limfoidnih stanica tipa II (ILC2). Trenutno se istražuje nekoliko CRTH<sub>2</sub> antagonista koji bi mogli biti učinkoviti u smanjivanju upale u dišnim putovima kod oboljelih od AERD-a (11).

Tezepelumab je humanizirano monoklonsko protutijelo usmjereno protiv timusnog stromalnog limfopoetina (TSLP) čije se djelovanje trenutno ispituje na bolesnicima koji imaju slabo kontroliranu astmu unatoč primjeni dugodjelujućih beta-agonista i visokih doza inhalacijskih kortikosteroida. U drugoj fazi ovog randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog istraživanja dokazano je da supkutana primjena niske (70mg), srednje (210mg) ili visoke doze (280 mg) tezepelumaba svaka četiri tjedna kroz period od 52 tjedna smanjuje broj egzacerbacija astme kod oboljelih za 61%-71% u odnosu na placebo. Osim toga kod ispitanika je zabilježeno smanjenje broja eozinofila u krvi, smanjenje ukupne razine IgE-protutijela i smanjenje koncentracije NO u izdahnutom zraku (FeNO). Zabilježena smanjenja ovih parametara kao i bolja kontrola bolesti kod ovih ispitanika sugeriraju da bi inhibicija TSLP mogla biti značajna kod različitih fenotipova astme pa tako i u AERD-u. Zbog direktnog utjecaja TSLP na različite



citokine i tipove stanica (eozinofile, mastocite, bazofile, ILC2 i neutrofile) koji sudjeluju u nastanku kroničnog rinosinitisa i nosne polipoze inhibicija TSLP mogla bi biti učinkovitija u kontroli bolesti od djelovanja na pojedinačne citokine što je potrebno dodatno istražiti (74). Bucheitt i suradnici otkrili su da je TSLP odgovoran za povećanu sintezu PGD<sub>2</sub> u mastocitima kod oboljelih od AERD-a. S obzirom da PGD<sub>2</sub> igra bitnu ulogu u razvoju kliničkih simptoma i patofiziologiji bolesti inhibicija TSLP-a tezepelumabom mogla bi biti potencijalno dobra terapija za oboljele od AERD-a (21).

Trenutno je u toku druga faza randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog istraživanja ECLIPSE koje procjenjuje učinkovitost etokimaba u liječenju slabo kontroliranog eozinofilnog rinosinitisa i nosne polipoze kod odraslih bolesnika (75). Etokimab je monoklonsko protutijelo koje inhibira aktivnost proinflatornog citokina IL-33. Interleukin-33 djeluje direktno na bazofile, mastocite, eozinofile, TH2 stanice i prirodene limfoidne stanice tipa II (ILC-2). Pod njegovim utjecajem ILC2 stvaraju citokine tipa II: IL-4, IL-5 i IL-13. Ovi citokini odgovorni su za nastanak tkivne eozinofilije, upalu gornjih i donjih dišnih putova, bronhokonstrikciju, produkciju sluzi i remodelaciju tkiva (76). Zbog direktne uloge IL-33 u nastanku kroničnog rinosinitisa i nosne polipoze etokimab bi mogao biti jedan od učinkovitijih lijekova za liječenje ove bolesti. S obzirom da su najteži oblici kroničnog rinosinitisa i nosne polioze prisutni upravo kod oboljelih od AERD-a ova skupina bolesnika trebala bi imati najviše koristi od primjene etokimaba. Rezultati ovog istraživanja bit će objavljeni sredinom 2020-te godine.

## 4. RASPRAVA

Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima kompleksna je upalna bolest gornjih i donjih dišnih putova koju opisuje tetrada kliničkih simptoma: kronični rinosinusitis, sinonazalna polipoza, astma i intolerancija NSAID-a koji su jaki inhibitori COX-1. Ubrzo nakon uzimanja NSAID-a oboljeli razvijaju karakteristične respiratorne simptome: nazalnu kongestiju, rinoreju, kihanje i bronhospazam a mogu se javiti i sistemske manifestacije poput mučnine, povraćanja, glavobolje, edema i hipotenzije. Bitno je naglasiti da acetilsalicilna kiselina i NSAID-i ne uzrokuju već pogoršavaju podležću kroničnu upalnu bolest te da preosjetljivost na lijek nije temeljni etiopatogenetski mehanizam.

Prema podacima Centra za kontrolu bolesti u Sjedinjenim Američkim Državama 7% svih astmatičara ima AERD (26). Time dolazimo do brojke od 1,3 milijuna oboljelih u SAD. Unatoč ovoj relativno visokoj brojci AERD se često doživljava kao rijetka i ezoterična bolest koja zbog manjka znanja i informacija često ostaje nedijagnosticirana. Bolest najčešće započinje u trećoj životnoj dekadi a vrlo često od pojave prvih simptoma pa do postavljanja dijagnoze prođe i više od 10 godina.

Mehanizam nastanka AERD-a je složen i nije u potpunosti razjašnjen ali se zna da uključuje poremećen metabolizam arahidonske kiseline koji dovodi do disregulacije eikozanoida kao i kroničnu upalu sluznice gornjih i donjih dišnih putova koju karakteriziraju povišene vrijednosti eozinofila, mastocita, T stanica ILC2 i trombocita.

Iako su s vremenom napravljeni značajni pomaci u razumijevanju ove bolesti pitanje što uzrokuje ovu bolest i kako je uspješno liječiti i dalje ostaje neodgovoreno. Kao mogući uzroci nastanka navode se bakterije, virusi i okolišni faktori (dim cigarete, zagađenje zraka) ali te pretpostavke tek trebaju biti potvrđene. Da bi se izbjegle komplikacije bolesti i potencijalno opasne situacije bolest je potrebno što ranije prepoznati i dijagnosticirati. Dijagnozu bolesti nije moguće postaviti samo na temelju kliničkih simptoma već ju je potrebno potvrditi provokacijskim testovima. Trenutno ne postoji pouzdan *in vitro* test za dijagnosticiranje bolesti stoga je oralni provokacijski test ASK-om i dalje zlatni standard za

dijagnosticiranje bolesti. Test se primjenjuje od 70-tih godina prošlog stoljeća i s vremenom je doživio različite modifikacije s obzirom na dozu, interval doziranja i trajanje. Danas postoji veliki broj različitih protokola za njegovo izvođenje. Jedan od novijih je jednodnevni 90 minutni test acetilsalicilnom kiselinom. De Gregorio i suradnici dokazali su je ovaj protokol siguran i efikasan u dijagnosticiranju bolesti kao i u postizanju desenzibilizacije (31). Postupak započinje dozom od 40,5 mg ASK-e koja se eksponencijalno povećava svakih 90 minuta dok se ne postigne kumulativna dnevna doza ASK-e od 325 mg. Na taj način test završava u roku jednog dana. Ovaj test predstavlja značajan pomak u odnosu na tradicionalne testove jer je bitno skraćuje vrijeme boravka bolesnika u bolnicama, jednostavniji je za izvođenje, dostupniji većem broju bolesnika i ekonomski isplativiji. Osim oralnog primjenjuju se inhalacijski, nazalni i intravenski provokacijski testovi. Iako ovi testovi imaju svoje prednosti s obzirom na dužinu trajanja i pojavu neželjenih reakcija njihova specifičnost i osjetljivost manje su od oralnog te njihov negativan rezultat često ne isključuje postojanje bolesti. Postupak provokacijskih testova nosi sa sobom i neke rizike pa je razvoj specifičnog i osjetljivog biomarkera jedan je od prioriteta u istraživanju ove bolesti.

Terapija bolesti svodi se na liječenje podležeće kronične upalne bolesti i uključuje izbjegavanje NSAID-a, desenzibilizaciju ASK-om, primjenu oralnih, inhalacijskih ili intranazalnih kortikosteroida, leukotrijenskih modifikatora, operaciju sinusa i dijetetske mjere. Kako raste razumijevanje patofiziologije ove bolesti tako raste i broj novih potencijalnih terapija za AERD. Trenutno su fokusu istraživanja biološki lijekovi, antiagregacijski lijekovi, antagonisti CRTH<sub>2</sub> receptora i anti-TSLP kao moguće terapijske opcije. U posljednje vrijeme osobito je zanimljiv dupilumab, monoklonsko protutijelo usmjereno protiv  $\alpha$  podjedinice receptora za IL- 4/IL-13 koji je trenutno prvi i jedini biološki lijek odobren kao dodatna terapija intranazalnim kortikosteroidima za liječenje slabo kontroliranog kroničnog rinosinuitisa s nazalnom polipozom. Studije SINUS 24 i SINUS 52 potvrdile su da dodavanje dupilumaba standardnoj kortikosteroidnoj terapiji oboljelima od CRS i NP značajno poboljšava osjet mirisa, smanjuje nosnu kongestiju, veličinu polipa, potrebu za primjenom kortikosteroida te poboljšava

kvalitetu života mjerenu standardnim sino-nazalnim testovima (SNOTT). S obzirom da su te kliničke manifestacije najizraženije kod bolesnika s AERD-om za pretpostaviti je da će upravo oni imati najviše koristi od njegove primjene. Dodatna, specifična, placebo kontrolirana istraživanja potrebno je provesti kako bi se ove pretpostavke i potvrdile.

Unatoč ovim novim terapijskim opcijama desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom i kasnija prolongirana primjena ASK-e ostaje specifičan postupak od kojeg koristi ima veliki broj oboljelih od AERD-a. Ovaj postupak dovodi do poboljšanja simptoma bolesti, smanjuje potrebu za primjenom sistemskih kortikosteroida, usporava ponovni rast polipa i time smanjuje potrebu za ponovnom operacijom sinusa, dovodi do tolerancije ASK-e i NSAIL-a te poboljšava kvalitetu života. ASK i NASIL su lijekovi širokog spektra djelovanja, učinkoviti i relativno jeftini te su često neizostavan dio terapije kardiovaskularnih, reumatskih i drugih upalnih bolesti. S obzirom na veliki broj indikacija za primjenu ovih lijekova njihovo toleriranje je izuzetno bitno. Postupak desenzibilizacije je ujedno i ekonomski isplativ jer smanjuje broj egzacerbacija bolesti, hospitalizacija i potreba za operacijom sinusa. Prilikom izvođenja samog postupka potrebno je obratiti pažnju na pojavu tzv. *tihe desenzibilizacije* koja je najčešće posljedica premedikacije leukotrijenskim modifikatorima ili preniske početne doze ASK-e korištene u testu. Iako se ovaj fenomen javlja rijetko uzrokuje lažno negativan test i time ugrožava živote oboljelih. Kod sumnje na *tihu desenzibilizaciju* postupak je potrebno ponoviti bez premedikacije lijekovima.

U novije vrijeme sve veća pozornost posvećuje se utjecaju prehrane na tijek bolesti. Schneider i suradnici dokazali su da povećan unos omega-3 masnih kiselina i smanjen unos omega-6 masnih kiselina dovodi do smanjenja sistemske proizvodnje leukotrijena LTE<sub>4</sub> i prostaglandina PGD<sub>2</sub> a time i upale u AERD-u (48). Osim toga smanjen unos voća, povrća i začina koji su bogati salicilatima dovodi do poboljšanja nazalnih simptoma i endoskopskih nalaza (47).

NSAIL-i su često propisivani i korišteni lijekovi. S obzirom da između NSAIL-a koji su jaki inhibitori COX-1 postoji 100% križna reakcija da bi se izbjegle potencijalno opasne situacije oboljele i njihove obitelji potrebno je na vrijeme upozoriti na ovaj problem. Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici i kao takvi moraju biti upoznati s ovim sindromom kako bi mogli ispravno savjetovati, educirati i pomoći oboljelima od AERD-a koji dolaze u ljekarnu.

Još uvijek ostaje puno toga nepoznato o AERD-u. Daljnja istraživanja patofiziologije, specifičnih biomarkera i terapijskih mogućnosti neophodna su da bi se razumjela ova bolest i unaprijedila kvaliteta života oboljelih.

## 5. ZAKLJUČAK

Od otkrića 1922. godine pa do danas napravljeni su značajni pomaci u razumijevanju i liječenju Respiratorne bolesti uzrokovane nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Unatoč tome uzrok bolesti je i dalje nepoznat a složeni mehanizam nastanka još uvijek nije do kraja razjašnjen. Danas se zna da NSAIL-i ne uzrokuju već pogoršavaju podležću kroničnu respiratornu bolest. Da bi se izbjegle komplikacije poput plućne fibroze, remodeliranja dišnih putova pa čak i smrti bolest je potrebno na vrijeme prepoznati i dijagnosticirati. Za dijagnosticiranje se koriste različiti provokacijski testovi. S obzirom da postoje oboljeli kod kojih je primjena provokacijskih testova kontraindicirana (trudnoća, poremećaj zgrušavanja, primjena  $\beta$ - blokatora) pronalaženje specifičnog biomarkera jedan je primarnih ciljeva u borbi protiv ove bolesti. Jedna od terapijskih mogućnosti je desenzibilizacija acetilsalicilnom kiselinom. Postupak desenzibilizacije postao je s vremenom znatno sigurniji, kraći i efikasniji ali je njegov učinak i dalje ostao podcijenjen. Predložene su različite modifikacije prehrane i dijetetske mjere koje su se pokazale učinkovite u smanjivanju simptoma bolesti. Istražene su neke nove terapijske mogućnosti i dokazana njihova učinkovitost. Iako nisu posebno dizajnirani za liječenje AERD-a monoklonska protutijela omalizumab, benralizumab, reslizumab, mepolizumab i dupilumab kao i antagonisti P2Y<sub>12</sub> i CRTH<sub>2</sub> receptora obećavajuće su terapijske mogućnosti. Multidisciplinarni pristup i suradnja pulmologa, alergologa, otorinolaringologa i ljekarnika ključ su uspjeha za dijagnosticiranje, razumijevanje i liječenje ove kompleksne bolesti.

## 6. LITERATURA

1. Cook KA, Stevenson DD. Current complications and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2016;10:1305-1316 .
2. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2017; 274(3):1291-1300.
3. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773– 786.
4. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med* 2018; 379:1060–1070.
5. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin Sensitivity and Chronic Rhinosinusitis with Polyps: A Fatal Combination. *J Allergy* 2012; 817910.
6. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory Medicine* 2018; 135:62-75.
7. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913– 921.
8. Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(3):537-545.
9. Laidlaw TM. Pathogenesis of NSAID-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018; 4(3):162-168.
10. Kim SD, Cho KS. Samter's Triad: State of the Art Clin Exp Otorhinolaryngol 2018; 11, 71–80.
11. Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease *Allergy Asthma Immunology Research* 2016; 8(4), 298-304.
12. Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Internal Medicine Journal* 2005; 35(4), 240–246.

13. Steinke JW, Payne SC, Borish L. Eosinophils and Mast Cells in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2016; 36(4), 719–734.
14. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease- New Prime Suspects. *New England Journal of Medicine* 2016; 374(5), 484–488.
15. Woessner KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Current Allergy and Asthma Reports* 2017; 17(1):2.
16. Paštar Z, Štajmniĝer G, Lipozenĝić J. Reakcije na lijekove inducirane aspirinom i nesteroidnim protuupalnim lijekovima. *Medix* 2012; Vol 18,103.
17. White AA, Doherty TA. Role of Group 2 Innate Lymphocytes in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease Pathogenesis. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018; 32(1), 7–11.
18. Steinke J, Wilson J. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *Journal of Asthma and Allergy* 2016; 9:37-43.
19. Sánchez-Borges MA. Aspirin or Nonsteroidal Drug-Exacerbated Respiratory Disease (AERD or NERD). *Allergy and Asthma* 2019; 1–14.
20. Tudorić N. Reslizumab, nova terapijska mogućnost u bolesnika s teškom eozinofilnom astmom. *Medicus* 2018; 27:107-13.
21. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR i sur. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D<sub>2</sub> generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016; 137(5), 1566–1576.e5.
22. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Medical Sciences* 2019; 7(3):45.
23. Makowska J, Lewandowska–Polak A, Kowalski ML. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2015; 15(8).



24. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L i sur. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111– 1118.
25. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 15:863-9.18.
26. Stevenson DD, White AA. Clinical Characteristics of Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016; 39(4).
27. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2004; 24(3).
28. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (5), 474–8.
29. Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015; 11(7), 805–817.
30. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management. *Allergy Asthma and Immunology Research* 2011; 3(1), 3-10.
31. DeGregorio GA, Singer J, Cahill K., Laidlaw T. A one-day, 90-minute aspirin challenge and desensitization protocol in aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology Pract* 2019; 7(4),1174-1180.
32. White AA, Bosso JV, Stevenson DD. The clinical dilemma of “silent desensitization” in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy and Asthma Proceedings* 2013; 34(4), 378–382.
33. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 111(1), 180.
34. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive asthmatic patients with rhinosinusitis-asthms: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:751-8.

35. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term Clinical Outcomes of Aspirin Desensitization With Continuous Daily Aspirin Therapy in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2018; 32(4): 280-286.
36. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease *Journal of Allergy* 2012; 8.
37. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52 (9), 895–900.
38. Vrbica Ž. Uloga antagonista leukotrijenskih receptora u liječenju astme. *Medicus* 2013; 22(1), 21-24.
39. Lee JH, Jung CG, Park HS. An update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Expert Review of Respiratory Medicine* 2017; 12(2), 137–143.
40. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E i sur. Improvement of Aspirin-Intolerant Asthma by Montelukast, a Leukotriene Antagonist. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 165(1), 9–14.
41. Park JS, Jang AS, Park SW i sur. Protection of leukotriene receptor antagonist against aspirin-induced bronchospasm in asthmatics. *Allergy, Asthma and Immunology Research* 2010; 2(1), 48.
42. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of Montelukast in the Treatment of Nasal Polyposis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2005; 114(12), 941–945.
43. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A i sur. Benefits from Adding the 5-Lipoxygenase Inhibitor Zileuton to Conventional Therapy in Aspirin-intolerant Asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;157(4), 1187–1194.
44. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. The Role of Surgery in Management of Samter's Triad. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2016; 155(2), 220–237.

45. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Considerations for the Future. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2016; 30(6), 407–413.
46. Swain AR, Dutton SP, Truswell AS. Salicylates in foods. *J Am Diet Assoc* 1985; 85, 950–60.
47. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ i sur. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2016; 6(4), 385–391.
48. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary Fatty Acid Modification for the Treatment of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Prospective Pilot Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018; 6(3), 825–831.
49. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019. dostupno na: <http://ginaasthma.org>. pristupljeno 15.9.2019.
50. Xolair: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 17.9.2019.
51. Gevaert P, Calus L, Van Zele T i sur. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 131(1), 110–116.
52. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E i sur. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandin F<sub>2</sub> overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016, 137(5), 1585–1587.e4.
53. Phillips-Angles E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2017; 5(3), 842–845.
54. Bergmann KC, Zuberbier T, Church MK. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2015; 3(3), 459–460.

55. Nucala: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 18.9.2019.
56. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW. Anti-Interleukin 5 (IL-5) and IL-5 Ra Biological Drugs: Efficacy, Safety, and Future Perspectives in Severe Eosinophilic Asthma. *Frontiers in Medicine* 2017; 4:135.
57. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T i sur. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011; 128(5), 989–995.
58. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ i sur. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 140(4), 1024–1031.
59. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018; 6(3), 1045–1047.
60. Cinqaro: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 20.09.2019.
61. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME i sur. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3(5), 355–366.
62. Katial R, Hoyte F, Germinaro M, McDonald M. Efficacy of Reslizumab in Asthma Patients with Aspirin Sensitivity and Elevated Blood Eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 139(2), AB8.
63. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A i sur. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2006; 118(5), 1133–1141.

64. Fasenra: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu). Pristupljeno 21.09.2019.
65. Menzella F, Bertolini F, Biava M, Galeone C, Scelfo C, Caminati M. Severe refractory asthma: current treatment options and ongoing research. *Drugs in Context* 2018; 7:212561.
66. Clinicaltrials. gov. Efficacy and Safety Study of Benralizumab for Patients with Nasal Polyposis (OSTRO). Dostupno na <https://clinicaltrials.gov/>. Pristupljeno 20.09.2019.
67. Dupixent: Sažetak opisa svojstva lijeka. Dostupno na <https://reference.medscape.com/> Pristupljeno 20.09.2019.
68. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM i sur. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *JAMA* 2016; 315(5).
69. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C i sur. Dupilumab Improves Nasal Polyp Burden and Asthma Control in Patients With CRSwNP and AERD. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019; 7(7): 2462-2465.
70. Dupixent: Rezultati kliničkih istraživanja. Dostupno na [www.dupixent.com](http://www.dupixent.com). Pristupljeno 21.09.2109
71. Bachert C, Han JK, Desrosiers M i sur. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Results from the Randomized Phase 3 Sinus-24 Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143(2), AB 422.
72. Tudorić N. Kako odabrati kandidate za biološku terapiju astme, anti IgE ili anti-IL5? *Plivin glasnik* 2018; 48, 1-4.
73. Matucci A, Vultaggio A, Danesi R. The use of intravenous versus subcutaneous monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma: a review. *Respiratory Research* 2018; 19(1).
74. Corren J, Parnes JR, Wang L i sur. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(10), 936–946.
75. Clinicaltrials. gov. Etokimab in Adult Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (ECLIPSE), dostupno na <https://clinicaltrials.gov/>. Pristupljeno 23.1. 2020.

76. Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ i sur. IL-33–Responsive Innate Lymphoid Cells Are an Important Source of IL-13 in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013; 188(4), 432–439.

## 7. POPIS SKRAĆENICA

AERD	Respiratorna bolest uzrokovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima ( eng. <i>Aspirin Exacerbated Respiratory Disease</i> )
ADDC	Stanična citotoksičnost posredovana protutijelom ( <i>Antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> )
ASK	Acetilsalicilna kiselina
cPGES	Citosolna prostaglandin sintetaza
hPGD <sub>2</sub> S	Hematopoetska prostaglandin sintetaza
cis-LTR <sub>1,2</sub>	Leukotrijenski receptori
cis-LT <sub>1</sub> RA	Antagonisti cisteinil leukotrijenskih receptora
COX	Ciklooksigenaza
CRS	Kronični rinosinusitis
CRTH <sub>2</sub>	Receptori za PGD <sub>2</sub> na površini TH2 limfocita (engl. chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on helper T cells )
EAACI/GA2LEN	Europska akademija za alergologiju i imunologiju/ Globalna europska mreža za alergologiju i astmu (eng. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Global Allergy and Asthma European Network</i> )
FDA	Agencija za hranu i lijekove ( Food and Drugs Administration)
FESS	Funkcionalna endoskopska operacija sinusa (eng. <i>Functional endoscopic sinus Surgery</i> )
FEV <sub>1</sub>	Forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi (eng. <i>Forced expiratory volume</i> )
FVC	Forsirani vitalni kapacitet (eng. <i>Forced vital capacity</i> )
GERB	Gastroezofagealna refluksna bolest
GINA	Globalna inicijativa za astmu ( <i>The Global Initiative for Asthma</i> )
GM-CSF	Stimulirajući faktor rasta granulocita i makrofaga
HETE	Hidroksieikozatetranoična kiselina
HPETE	Hidroperoksieikozatetranoična kiselina
IgE	Imunoglobulin E
ILC2	Prirodne limfoidne stanice tipa II (eng <i>Type 2 innate lymphoid cells ILC2</i> )

IL	Interleukin
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
5-LOINH	Inhibitor 5-lipoksigenaze
LX	Lipoksini
LO	Enzim lipooksigenaza
LT	Leukotrijeni
LTC <sub>4</sub> S	Leukotrijen C <sub>4</sub> sintetaza
LTRA	Antagonisti leukotrijenskih receptora ( <i>leukotriene receptor antagonists</i> )
mPGES	Mikrosomalna prostaglandin sintetaza
MSCT	Višeslojna kompjutorizirana tomografija (eng. <i>multi slice computed tomography</i> )
NK	Prirodne ubilačke stanice (eng. <i>natural killer</i> )
NP	Nosna polipoza
NSAIL	Nesteroidni protuupalni lijekovi
PG	Prostaglandin
OTC	Bezreceptni lijekovi ( <i>Over the Counter</i> )
PGI <sub>2</sub>	Gastrički prostaglandin
SNOTT-22	Sinonazalni test ( <i>Sino-nasal outcome test</i> )
TSLP	Timusni stromalni limfopoetin (eng. <i>Thymic stromal lymphopoietin</i> )
TX	Tromboksan



## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime / prezime	Anamarija Horački
Adresa	Zavrtnica 3/1, 10000 Zagreb
Telefonski broj	098 / 817-515
E-mail	ana.horacki@gmail.com
Državljanstvo	hrvatsko
Datum rođenja	20.09.1976
Spol	ženski

### Radno iskustvo

2005-danas	Voditelj Ljekarne u zdravstvenoj ustanovi za ljekarničku djelatnost Ljekarne Baričević
2002-2005	Farmaceut u u zdravstvenoj ustanovi za ljekarničku djelatnost Ljekarne Baričević
2000-2001	Farmaceut pripravnik u Ljekarni Zubović, Novi Marof
Naziv i adresa poslodavca	Ljekarne Baričević, Zaharova 7, 10000 Zagreb

### Obrazovanje i osposobljavanje

2018-2020	Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1995-2000	Magistra farmacije Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
1991-1995	Opća gimnazija Bernardina Frankopana, Ogulin