

Aspiriini ülitundlikkus ja desensibiliseerimine südame isheemiatõvega patsientidel

Silver Kotter^{1, 2}, Merilin Reimann², Jana Lass^{3, 4}

Eesti Arst 2025;
104(5):280–286

Saabunud toimetusse:
29.10.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
16.12.2024
Avaldatud internetis:
23.05.2025

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna üliõpilane,
² Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik,
³ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna farmaatsia instituut,
⁴ Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek

Kirjavahetajaautor:
Silver Kotter
silver.kotter@gmail.com

Võtmesõnad:
aspiriini ülitundlikkus,
desensibiliseerimine,
kaksikantiagregantravi

Ägedate koronaarsündroomide ja perkutaanse koronaarangioplastika (PKI) järel on aspiriini asendamatu preparaat tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel. Aspiriini ülitundlikkuse levimus on kuni 2,5% üldrahvastikust. Seni ei ole tõestatud turvalist varianti aspiriini asendamiseks muu antitrombootilise preparaadiga PKI või müokardiinfarkti järel. Euroopa Kardioloogide Selts on vaid 2019. aastal, eelmises krooniliste koronaarsündroomide ravijuhendis, andnud madala tõendus põhiseusega soovitus kaaluda plaanilise PKI järel prasugreeli või tikagrelori monoterapia kasutamist esialgse antitrombootilise ravina, kui esineb aspiriini ülitundlikkus. On tähtis märkida, et see soovitus ei laiene ägedatele koronaarsündroomidele.

Aspiriini desensibiliseerimine on ainus ravivõte, mille korral saab ülitundlikkusega patsientidel rakendada kaksikantiagregant-ravi ja hoida ära müokardiinfarkti (MI) ja perkutaanse koronaarangioplastika (PKI) järel varajasi isheemilisi tüsistusi. Juhiste puudumise tõttu võib PKI järel aspiriini ülitundlikkusega patsientidel desensibiliseerimise mõte jääda kaalumata. Desensibiliseerimise ainsateks absoluutseteks vastunäidustusteks saab pidada varasemat aspiriiniga seotud Stevensi-Johnsoni sündroomi, toksilist epidermaalset nekrolüüsi, aseptilist meningiiti või multiformset erüteemi (1, 2, 3).

DESENSIBILISEERIMINE

Desensibiliseerimine on ajutine ravimi farmakoloogiliste ja immunoloogiliste reaktsioonide kliiniline kõrvaldamine, mis saavutatakse ravimi annuse järkjärgulise suurendamisega kuni säilitusannuseni. Aspiriini desensibiliseerumise mehhanismideks on peamiselt leukotrieenide ja nende retseptorite vähenemine, histamiini ja trüptaasi vabanemise vähenemine nuumrakkudest. Desensibiliseerimise protseduuri pikaajalises edukuses on oluline ravisoostumus – toime kaob, kui ravimit üle 48 tunni manustatud ei ole. Resensibiliseerumise korral on vaja protseduuri turvalistes tingimustes korrata (4).

ASPIRIINI ÜLITUNDLIKKUS

Aspiriini ülitundlikkus on nii avaldumise vormi kui ka patogeneesi poolest

heterogeenne. Avaldumisvormid saab jagada respiratoorseteks, kutaaneteks ja süsteemseteks. Patogeneesi alusel võivad olla ülitundlikkuse mehhanismid farmakoloogilised või immunoloogilised. Farmakoloogilised reaktsioonid on seotud tsüklooksügenaas-1 (COX-1) inhibeerimisest tuleneva leukotrieenide produktsiooniga, immunoloogilised reaktsioonid on aga spetsiifilise immuunglobuliin E vahendatud. Farmakoloogilised ehk ristreaktsioonid võivad esineda kõikide mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) (4, 5).

Kõige sagedasemaks farmakoloogiliseks ülitundlikkuse vormiks on MSPVAg aigenenud hingamisteede haigus (AERD/NERD – Aspirin/NSAID Exacerbated Respiratory Disease), mis avaldub aspiriini või teiste MSPVAde manustamise järel bronhiaalse obstruktsiooni, düspnoe või ninakinnisusena ja mille foonhaiguseks on astma või krooniline polüpoosiga rinosi-nusiit (4, 6, 7).

Teiseks farmakoloogiliseks ülitundlikkuse vormiks on MSPVAst indutseeritud urtikaaria või angioödeem (NSAID-induced urticaria/angioedema – NIUA), mis võib tekkida patsiendil, kellel varem kroonilist spontaanset urtikaariat pole esinenud. Diagnoosimiseks on oluline, et sümptomeid on tekitanud mitu erinevat MSPVAd. MSPVA tõttu aigenenud nahahaigus (NSAID-exacerbated cutaneous disease – NECD) eeldab varasemat kroonilist urtikaariat.

Ristreaktiivne MSPVA ülitundlikkus võib avalduda ka anafülaksiana (5, 6).

Immunoloogilised ülitundlikkusreaktsioonid võivad omada ristreaktiivsust sama MSPVA grupi piires (nt salitsülaadid), kuid võivad tekkida ka vaid kindla MSPVA kasutamisel. Need on I tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, mille vahendajad on IgE ja histamiin. Kliiniliselt avaldub see urtikaaria, angioödeemi, makulopapulaarse eksanteemi või anafülaksiana. Immunoloogiline reaktsioon võib olla kohene, kuni 1 tund aspiriini manustamisest või harvem üle 48 tunni hilinenud IV tüüpi rakuline ülitundlikkusreaktsioon (5, 6).

KAKSIKANTIAGRENTRAVI ALTERNATIIVID

Pärast PKId on vaja ajutiselt rakendada kaksikantiagregantravi, mis koosneb aspiriinist ja P2Y₁₂-retseptori inhibiitorist, nagu näiteks klopidooreel, tikagreloor või harvem prasugreel. Aspiriini ülitundlikkusega patsientidele on vajalik desensibiliseerimine eelkõige kaksikantiagregantravi võimaldamiseks, sest aspiriinile selles asendust ei ole.

Tõendus põhiste ravivalikute hulgas leidub skeeme, kus aspiriini peab kasutama kõige vähem kuu aega. Esimese näitena on 1 kuu aspiriini kombinatsioonis tikagrelooriga, seejärel jätkub tikagreloori monoterapia. GLOBAL LEADERS oli mitmekeskuseline juhuslikustatud uuring, mille järelanalüüsis ilmnes, et 1 kuu pikkuse tikagreloori ja aspiriini kaksikantiagregantravi, seejärel 23 kuu pikkuse tikagreloori monoterapia tõhusus on võrreldav 12 kuud kestva aspiriini ja tikagreloori kaksikantiagregantravi ning edasise 23 kuud kestva aspiriini monoterapiaga isheemiliste tüsistuste ja veritsusrisi suhtes (7).

Tikagreloori või prasugreeli monoterapiat PKI või MI järel ei ole piisavalt uuritud. OPTICA pilootuuring oli prospektiivne vaatlusuuring, kuhu kaasati 70 ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarktiga (NSTEMI) patsienti, kes said enne PKI-d prasugreeli või tikagreloori küllastusannuse ja jätkasid vastavat antiagreganti monoterapiana 12 kuud. Liittulemusnäitaja sisaldas üldsuremust, müokardiinfarkti, stenditromboosi ja insulti kuue kuu jooksul PKI-st. Tulemusnäitaja saavutati 4%-l patsientidest, müokardiinfarkti ega stenditromboosi ei esinenud. Seni kuni ei ole tugevamat teaduspõhisust, on vähemalt viidatud vaatlusuuringu alusel

mõeldav kaaluda prasugreeli või tikagreloori kasutamist monoterapiana, kui aspiriini desensibiliseerimine on absoluutselt vastunäidustatud (8).

PKI järel peaks vältima varajast klopidooreeli monoterapiat, kuna puudub piisav antitrombootiline toime. Klopidooreeli monoterapiat ägedate koronaarsündroomide järel käsitles STOPDAPT-2-ACS uuring. 1–2 kuud kestnud kaksikantiagregantravi järel juhuslikustati patsiendid klopidooreeli monoterapia või jätkuva kaksikantiagregantravi rühma. Varajasel klopidooreeli monoterapial ei olnud standardpraktikaga võrdselt tõhusust. Sellest tulenevalt saab kasutada turvaliselt klopidooreeli monoterapiat vaid pärast 3 või 6 kuud kestnud kaksikantiagregantravi madala isheemilise riskiga patsientidel või 12 kuud alates PKIst kõrgema isheemilise riskiga patsientidel (3, 9).

Glükoproteiin IIb ja IIIa inhibiitorid on aspiriini ülitundlikkuse korral kasulikud varajaste isheemiliste tüsistuste ennetamiseks PKI ajal ägeda koronaarsündroomi korral, kui desensibiliseerimisega ei ole jõutud enne PKI-d alustada. Ravi on ühekordne ja veenisine. Aspiriini asendusena preparaati kaaluda ei saa – suukaudne ravi seni uuritud preparaatidega ei ole tõhus ning pikaajaline ravi on seotud isheemiliste tüsistuste kõrge riskiga (1, 10).

ASPIRIINI OPTIMAALNE ANNUS

Aspiriini säilitusannus on desensibiliseerimise protokollides erinev. Enim on uuritud 325 mg annust, mida on peetud AERD ja NERD korral minimaalseks säilitusannuseks desensibiliseerimise järel. Aspiriini suurt annust soovitatavates uuringutes kasutati tulemusnäitajana eelkõige polüüpide taastekke ja rinosinusiidi sümptomite sagedust, mida annustega alla 325 mg paljudes uuringutes ei saavutatud. Ägeda koronaarsündroomi korral osutub aga prognoostiliselt oluliseks aspiriini talumine ja selle kuuri jätkamine vähemalt ühe kuu jooksul, et tagada kaksikantiagregantravi minimaalne periood. Desensibiliseerimine õnnestus mitmetes uuringutes ka väikeste, s.t alla 325 mg aspiriini annustega. Itaalia mitmekeskuseline vaatlusuuring kasutas ADAPTED registri andmeid, kus 330 erineva aspiriini ülitundlikkusega kroonilise ja ägeda koronaarsündroomiga patsienti desensibiliseeriti aspiriinist,

säilitusannusena kasutati 100 mg. 95,4%-l patsientidest oli protseduur edukas, k.a kõigil 19-l aspiriiniiga seotud anafülaksia juhul. Aasta hiljem jätkas aspiriini tarvitamist 80,3% (11, 12).

Aspiriini annus on kaksikantiagregant-ravi kontekstis samuti oluline, olles optimaalselt 75–100 mg. Tikagrelori tõhusus on PLATO-uuringu alusel seotud aspiriini doosiga, kus aspiriini annused üle 150 mg vähendavad tikagrelori tõhusust. Kuna võimalikku seost ei ole seni ümber lükatud, on ägedas faasis vaja sellise kaksikantiagregant-ravi kombinatsiooni korral hoida aspiriini ööpäevast annust alla 150 mg (13).

Klopidogreeli ja aspiriini koostarvitamisel ei anna aspiriini annused üle 100 mg suuremat kaitset oluliste kardiaalsete tüsistuste eest, kuid suurendavad veritsusriski võrreldes annustega alla 100 mg (14, 15, 16).

Monoteraapiana ei olnud ADAPTABLE-uuringus aspiriini annustel 81 mg ja 325 mg olulist erinevust kardiaalsete tüsistuste esinemissageduses ega veritsuste tekkes. Seega võib kaaluda desensibiliseerimise ebaõnnestumise korral aspiriini suurema annuse ehk kuni 325 mg kasutamist pärast esialgset topeltantiagregant-ravi perioodi, juhul kui desensibilisatsioon väiksemate annuste juures ei püsi. Topeltantiagregant-ravi perioodil peab aspiriini annustega üle 100 mg võtma arvesse eelnevalt mainitud riske (17).

Aspiriini annust valides võib mõnel juhul arvesse võtta ka kehakaalu. Rothwelli ja kaasautorite metaanalüüsis, kus vaadeldi aspiriini annuste tõhusust esmase ennetuse kontekstis, ei olnud üle 70 kg kaaluvatel patsientidel 70–100 mg aspiriini päevasel annusel toimet kardiaalsete sündmuste vähendamises ja vaja oli suuremaid annuseid. Kuigi uuringu tulemusi ei saa üle kanda teisesesse ennetusse, on see oluline näide võimalikust aspiriini sobivaima annuse variatsioonist. Rothwelli jt uuringu valideerimise katse ebaõnnestus ASPREE registri *post-hoc*-analüüsil, kuhu oli kaasatud rohkem eakaid (18, 19).

ANTIAGOAGULANDID

Otseseid suukaudseid antikoagulante ei ole uuritud ägedate koronaarsündroomide ega PKI järgse antitrombootilise ravi osana aspiriini asemel. Küll on rivaroksabaan näidanud soodsat toimet isheemiliste tüsistuste vähendamiseks MI järel, kui

see lisada aspiriini sisaldavale antiagregant-ravile (20).

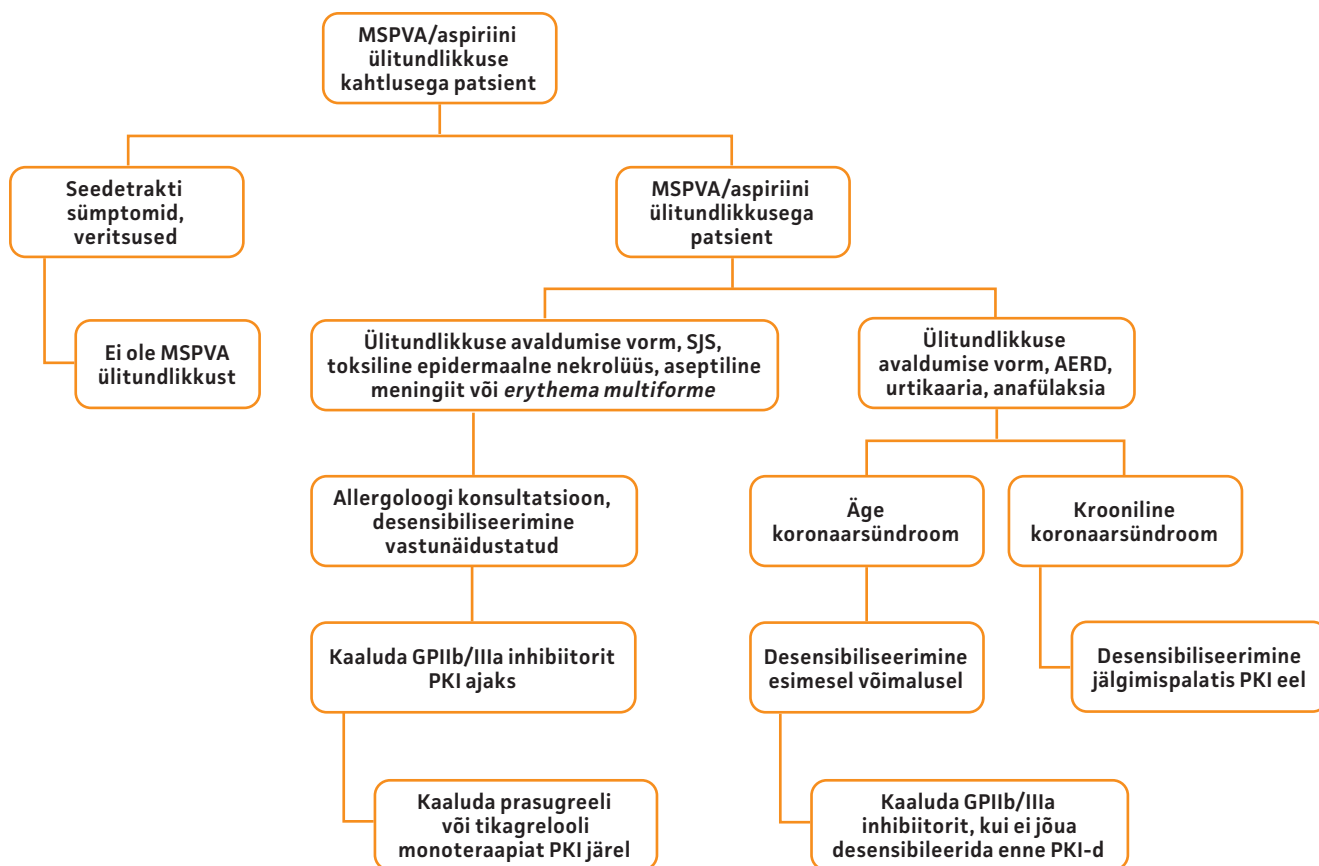
Aspiriini absoluutse vastunäidustuse korral on teoreetiliseks võimaluseks varfariini kasutamine. MI järel on varfariin seotud vähemate kardiaalsete tüsistustega võrreldes aspiriiniiga, kuid seda mitmekordse veritsusriski suurenemise arvelt (21).

Aspiriini ülitundlikkuse ja kodade virvendusarütmia patsiendid peavad kasutama aspiriini minimaalselt ühe nädala, seejärel 12 kuud suukaudse antikoagulandi ja antiagregandi kombinatsiooni. Antiagregandi kasutamine üle 1 aasta ei vähenda suremust ega kardiaalset tüsistusi, selle aja möödudes jätkatakse eluaegselt suukaudse antikoagulandi monoteraapiaga. Kodade virvendusarütmia kaasneb seetõttu suurem risk restenoosiks ja müokardiinfarktiks, kuid minimaalse veritsusriski ja kardioemboolilise riski vähenemise tõttu ühtlustub suremus ja ravitulemus muutub neutraalseks (22, 23).

ASPIRIINI DESENSIBILISEERIMISE VÕIMALUSED SÜDAME ISHEEMIATÕVEGA PATSIENDIL

Oluline on varajane desensibiliseerimine ja ülitundlikkuse anamneesi täpsustamine (vt joonis 1). Ägeda koronaarsündroomiga patsient satub enne ja/või pärast angiograafialaborit tavaliselt III astme intensiivravi osakonda, mis on jälgimise ja personali väljaõppe poolest ideaalne keskkond desensibiliseerimise läbiviimiseks. Desensibiliseerimisprotokollide kestused on enamasti ühepäevased, testi ebaõnnestumise korral peaks konsulteerima allergoloogiga ja kaaluma aspiriini annuse suurendamist järgmisel desensibiliseerimise katsel. Uut desensibiliseerimise katset võib proovida vahetult pärast ülitundlikkusreaktsiooni kontrolli alla saamist kortikosteroidide või antihistamiinikumidega (24).

Ägedate koronaarsündroomide ja aspiriini ülitundlikkuse koosesinemise jaoks väljatöötatud desensibiliseerimise protokollide näiteid on erinevaid. Tegemist on prospektiivsete vaatlusuuringutega, mille valimid on väikesed, kuid desensibiliseerimise edukus on vahemikus 87,5–100% ja puuduvad eluohtlikud süsteemsed ülitundlikkuse väljendused. 15 aspiriini ülitundlikkuse ja südame isheemiatõve koosesinemisega seotud vaatlusuuringu põhjal tehtud



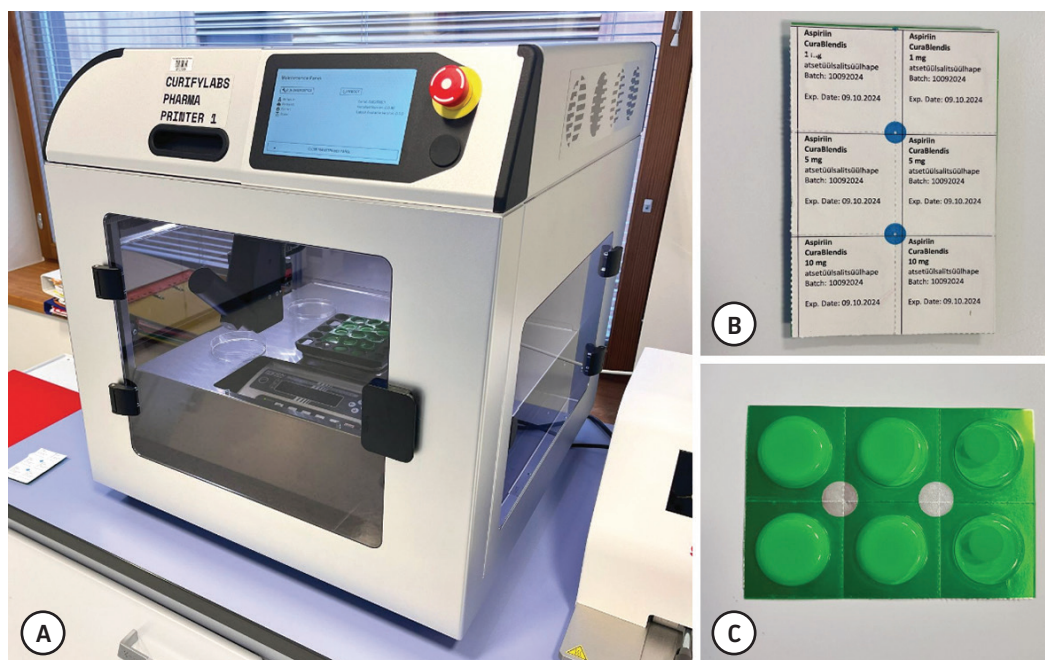
MSPVA – mittesteroidne põletikuvastane aine, PKI – perkutaanne koronaarinterventsioon, SJS – Stevensi-Johnsoni sündroom, AERD – aspiriiniga ägenenud hingamisteede haigus

Joonis 1. Aspiriini ülitundlikkuse ja südame isheemiatõvega patsiendi käsitus.

metaanalüüsi alusel oli desensibiliseerimine edukas 463 patsiendil 480-st. Metaanalüüsi alusel ei olnud erinevust alla ja üle 2 tunni kestvate desensibiliseerimise protokollide edukuses, kuid vähem kui 6 erineva ravimidoosiga uuringuprotokollid olid seotud väiksema edukusega võrreldes enam kui 6 doosiga protokollidega (99,2% vs. 95,4%; $p = 0,007$). Säilitusannused varieerusid alates 81 mg-st kuni 325 mg-ni. Desensibiliseerimise testi ebaõnnestumise põhjusteks olid metaanalüüsis esimese või teise aspiriiniannuse manustamisel või kahe tunni jooksul alates desensibiliseerimise testi lõpust tekkiv järsk ülitundlikkusreaktsioon, enamasti urtikaaria või astma. Suurima valimiga eelnevalt mainitud ADAPTED registril põhinevat Rossini (kaasautoritega) protokoll kasutasime modifitseeritud ka käesolevas artiklis kirjeldatud mõlema haigusjuhu korral, muutes mõlemal juhul aspiriini säilitusannuse 100 mg-lt 75 mg-le (vt tabel 1) (2, 4, 24).

Tabel 1. Aspiriini desensibiliseerimise protokollid (Rossini kaasautoritega ning Cordoba-Soriano kaasautoritega (11, 25))

Protokoll	Rossini jt	Cordoba-Soriano jt
Valim	330 patsienti, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon 23,6%-l ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt 33,6%-l ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkt	24 patsienti, kellele tehti perkutaanne koronaarinterventsioon 33,3%-l ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt
Kestus	5,5 t	1,8 t
Aspiriini annused (mg)	1; 5; 10; 20; 40; 100	0,1; 0,3; 1; 3; 10; 25; 50; 100
Manustamise sagedus	0 min – 1 mg 30 min – 5 mg 60 min – 10 mg 90 min – 20 mg 210 min – 40 mg 330 min – 100 mg	15minutilised intervallid
Premedikatsioon	Puudub	Antihistamiinikum, kortikosteroid
Edukus	95,4 %	100 %



Pilt 1. A. 3D-tabletiprinter. B. ja C. 3D-prinditud 1 mg, 5 mg ja 10 mg aspiriini annused pakendis.

VÄIKESTES ANNUSTES ASPIRIINI KÄTTESAADAVUS

Eestis on aspiriini desensibiliseerimise testi tegemist seni takistanud väikestes annustes aspiriini halb kättesaadavus. Nimelt sisaldab kõige väiksem aspiriinitablett 75 mg toimeainet. Väiksemate, näiteks 1 mg annust sisaldavate tablettide ekstemporaalne valmistamine on ebatäpne ning keerukas.

Alates 2024. aasta maist on TÜ Kliinikumi haiglaapteegis võimalik 3D-printeri abil jaendada mittesteriilselt valmistatud ravimeid (vt pilt 1). Printerisse asetatakse ühekordse süstlaga kindla toimeaine kontsentratsiooniga printimislahus, printer jaotab kaaluliselt vastava annuse. Annuse korrektsust kontrollib printeri sees olev kaal.

3D-tabletiprinter kasutab erinevatest abiainetest koosnevat ravimitinti, millele apteegis lisatakse enne printimist toimeaine.

Käesolevas artiklis kirjeldatud desensibiliseerimisprotokolli jaoks printisime kliinikumi apteegis 1 mg, 5 mg ja 10 mg aspiriini närimistabletid.

HAIGUSJUHTUDE NÄITED

Haigusjuht 1

77aastane naispatsient hospitaliseeriti plaaniliselt pingutusstenokardia tõttu

koronarograafiaks. Ambulatoorselt oli tehtud kompuutertomograafia-angiograafia: kaltsiumi skoor oli 1600 Agatstoni ühikut. Jäi kahtlus mitme koronaararteri olulise ahenemise suhtes, eesmise vatsakestevahelise haru proksimaalses osas (A1) kirjeldati väljendunud lubistustest kriitilise ahene-mise (preoklusiooni) kahtlusega leidu.

SPECT (üksiku footoni emissiooni kompuutertomograafia) uuring isheemiale iseloomulikke perfusioonidefekte südames ei kirjeldanud. Kuna stenokardia oli tüüpiline ning ajas süvenev, otsustati selektiivse koronarograafia tegemise kasuks. Koronarograafia tulemus ühtis kompuutertomograafia-angiograafia leiuiga.

Selektiivsel koronarograafial ilmus kahe soone haigus eesmise vatsakestevahelise haru proksimaalse osa ja tagumise vatsakestevaheline haru 76–90% stenoosidega. Tehti nimetatud soonte PKI *ad hoc*, paigaldati 3 ravimiga kaetud stenti, mille tõttu vajas patsient kaksikantiagregantravi (aspiriin + klopidooreel). Koronarograafia-leiu kirjeldamise valem: 2 D S (1) A (432) RIM (3) Di1 (2) Di2 (3) C (1 2 0) OM2 (2) D (1 2 2) DIP (4) DPL (1). PKI: A (432) → (112), DiP (4) → (1).

Kaasuvalt oli patsiendil hüpertooniatõbi, düslipideemia (madala tihedusega lipoproteiini (LDL) väärtus oli varem ravimata olnud kuni 4,7 mmol/L) ning 2. tüüpi diabeet.

Patsient ei talunud enda sõnul aspiriini. See oli tekitanud nahasügelust, löövet, näo punetust ja õhetust. Ibuprofeen ja diklofenak põhjustasid samuti nahasügelust. Prooviti aspiriinraviga taaslustada (75 mg), tekkis näopiirkonna punetus, patsient kirjeldas kihelust ja ebamugavustunnet ning seepärast otsustati proovida desensibiliseerimist. Desensibiliseerimise käigus probleeme ei tekkinud. Kasutasime modifitseeritud Rossini protokoll järgi järgmisi aspiriini annused: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ja 75 mg. Jälgisime patsient veel mõned päevad haiglas ning hiljem olime telefonikontaktis. Nahalööbeid, punetust, õhetust, sügelust ega muud kaebust ei olnud tekkinud. Patsient talus määratud ravi hästi.

Haigusjuht 2

56aastane meespatsient hospitaliseeriti anterioorse ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkti diagnoosiga Tartu Ülikooli Kliinikumi. Patsient viidi kiirabiga otse angiograafiakabinetti, kus ta vajab ka vatsakeste fibrillatsiooni tõttu defibrilleerimist. Tehti selektiivse koronarograafia ja primaarne perkutaanne koronaarinterventsioon, protseduur oli edukas.

Selektiivsel koronarograafial ilmestus kahe soone haigus eesmise vatsakestevahelise haru keskmise segmendi oklusiooni ja *arteria ramus intermedius*'e 51–75% stenoosidega. Tehti eesmise vatsakestevahelise haru PKI *ad hoc*, paigaldati 1 ravimiga kaetud stent. Koronarograafialeiud kirjeldamiseks valem: 2 B S (2) A (16 →) RIM (3) Di1 (3) C (2 1) D (1 3 2) DIP (3). PKI: A (16→) → (114).

Korduva müokardiinfarkti ja stendi tõttu vajab patsient kaksikantiagregantravi.

Viimasel hospitaliseerimisel ST-segmendi elevatsiooniga müokardiinfarkt tõttu tekkis aspiriini manustamise järel hingamisteede obstruktsioon kardiointensiivravi osakonnas. Aspiriini eemaldati raviskeemist ja antitrombootiliseks raviks valiti ajutiselt tikagrelor + enoksapariin.

Kaasuvate haigustena on patsiendil hüpertensioon, varasem müokardiinfarkt ja astma. Varem oli patsient põdenud 2019. aastal ST-segmendi elevatsioonita müokardiinfarkti, mille järel paigaldati koronaararteritesse viis ravimiga kaetud stenti. Samas haiglaetapis tekkis patsiendil aspiriini manustamise järel düspnoe ja kuulatlusel obstruktsioon kopsuväljades.

Episood lahenes salbutamooli manustamisega. Aspiriini jäeti raviskeemi, kuid patsient lõpetas selle võtmise, kuna see tekitas astma olulisi ägenemisi. 2013. aastal oli patsient kirjeldanud aspiriini manustamise järel „hinge kinni jäämist“ ja kutsus ka kiirabi. Brigaad oli manustanud glükokortikosteroidi. Ülitundlikkus oli patsiendil ka ibuprofeeni vastu.

Pärast intensiivravi perioodi tehti otsus katsetada aspiriini desensibiliseerimist. Haiglaapteek printis selleks välja aspiriini väikesed annused. Patsient viidi jälgimis-palatisse ning manustati modifitseeritud Rossini protokoll järgi järgmised aspiriini annused: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ja 75 mg. Iga tunni möödudes märgiti elulised näitajad ning kuulatleti kopsuvälju, muutust seisundis ei olnud. Patsient sai kahel järgneval päeval 75 mg aspiriini ja kaebusi ei tekkinud, seega osutus desensibiliseerimise katse edukaks ning kaksikantiagregantravi jätkus tikagrelori ja aspiriiniga.

KOKKUVÕTE

Aspiriiniivaba tõenduspõhist antitrombootilist ravi perkutaanse koronaarinterventsiooni järel praegu ei ole, seega on oluline aspiriini ülitundlikkusega patsientidel teha varajase desensibiliseerimise katse. Desensibiliseerimine on kiire ja tõhus, absoluutseid vastunäidustusi on vähe ja need on üliharuldased (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, aseptiline meningiit ja *erythema multiforme*). Desensibiliseerimise ebaõnnestumise korral saab teha esimesel võimalusel uue katse ja suurendada vajadusel aspiriini säilitusannust koostöös immuno-allergoloogiga.

Desensibiliseerimise protokollid on olenemata ajalisest kestusest sarnase edukusega, kuid enam kui 6 erineva annusega protokollidel on edukus seni parem olnud. Protokolile saab modifitseerida vastavalt patsiendi vajadustele ja raviasutuse ressursidele. Aspiriini desensibiliseerimist saab samade protokollidega läbi viia ka perifeersetes arterites haiguse, isheemilise insuldi ja preeklampsia ennetuse parimaks käsitluseks. Aspiriini väikeste annuste saamiseks on Tartu Ülikooli Kliinikumi haiglaapteegis olemas 3D-tabletiprinter.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et artikliga seoses puudub neil huvide konflikt.

¹ Student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,
² Heart Clinic, Tartu University Hospital, Estonia,
³ Institute of Pharmacy, University of Tartu, Estonia,
⁴ Pharmacy, Tartu University Hospital, Estonia

Correspondence to:
Silver Kotter
silver.kotter@gmail.com

Keywords:
aspirin hypersensitivity,
desensitization, dual
antiplatelet therapy

SUMMARY

Aspirin hypersensitivity and desensitization in patients with coronary artery disease

Silver Kotter^{1,2}, Merilin Reimann², Jana Lass^{3,4}

It is important to conduct early desensitization test in patients with aspirin hypersensitivity due to the lack of evidence supporting aspirin-free antithrombotic therapy after a percutaneous coronary intervention. Desensitization is relatively fast and effective, and its few absolute contraindications are very rare (Stevens-Johnsons syndrome, toxic epidermal necrolysis, aseptic meningitis, and multiform erythema). After a failed desensitization attempt, a desensitization protocol must be modified and restarted, preferentially after raising the final dose of aspirin and consulting with an allergist. Desensitization protocols share a similar efficacy level unrelated to the duration of the protocol, but protocols with more than 6 different aspirin doses have shown to be more effective. Protocols can be modified to best fit patient needs and hospital resources. Aspirin desensitization using the same protocols can also be done for the optimal management of peripheral artery disease, ischemic stroke, and preeclampsia prophylaxis. For obtaining small aspirin doses, Tartu University Hospital's pharmacy uses a 3D drug printer.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Grimaldi S, Migliorini P, Puxeddu I, Rossini R, De Caterina R. Aspirin hypersensitivity: a practical guide for cardiologists. *Eur Heart J* 2024;45:1716–26.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019;41.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44.
4. Lambrakis P, Rushworth GF, Adamson J, Leslie SJ. Aspirin hypersensitivity and desensitization protocols: implications for cardiac patients. *Ther Adv Drug Saf* 2011;2:263–70.
5. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of

hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219–32.

6. DeGregorio GA, Singer J, Cahill KN, Laidlaw T. A 1-day, 90-minute aspirin challenge and desensitization protocol in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1174–80.
7. Wang R, Wu S, Gamal A, et al. Aspirin-free antiplatelet regimens after PCI: insights from the GLOBAL LEADERS trial and beyond. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:547–56.
8. van der Sangen NMR, Claessen BEPM, Küçük IT, et al. Single antiplatelet therapy directly after percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: the OPTICA study. *EuroIntervention* 2023;19:63–72.
9. Rhee TM, Bae JW, Park KW, et al. Aspirin vs Clopidogrel for long-term maintenance after coronary stenting in patients with diabetes: a post hoc analysis of the HOST-EXAM Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:535–44.
10. Sharifi-Rad J, Sharopov F, Ezzat SM, et al. An updated review on glycoprotein IIb/IIIa inhibitors as antiplatelet agents: basic and clinical perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2023;30:93–107.
11. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:827–44.
12. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, et al. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e004368.
13. Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2011;124:544–54.
14. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1682–7.
15. Steinhubl SR. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Int Med* 2009;150:379.
16. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005;95:1218–22.
17. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2021;384:1981–90.
18. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–99.
19. Woods RL, Polekhina G, Wolfe R, et al. No modulation of the effect of aspirin by body weight in healthy older men and women. *Circulation* 2020;141:1110–2.
20. Samer Al Said, Kaier K, Sumaya W, et al. Non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulants (NOACs) after acute myocardial infarction: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;1:CD014678.
21. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *New Engl J Med* 2002;347:969–74.
22. Gorennek B, Kudaiberdieva G. Atrial fibrillation in acute st-elevation myocardial infarction: clinical and prognostic features. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:281–9.
23. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A, et al. Open-label randomized trial comparing oral anticoagulation with and without single antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation and stable coronary artery disease beyond 1 year after coronary stent implantation. *Circulation* 2019;139:604–16.
24. Chopra AM, Díez-Villanueva P, Córdoba-Soriano JG, et al. Meta-analysis of acetylsalicylic acid desensitization in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2019;124.
25. Córdoba-Soriano JG, Corbi-Pascual M, López-Neyra I, et al. Early aspirin desensitization in unstable patients with acute coronary syndrome: Short and long-term efficacy and safety. *Eur Heart J* 2016;5:41–50.