

**Maciej Kupczyk<sup>1</sup>, Izabela Kupryś-Lipińska<sup>1</sup>, Małgorzata Bocheńska-Marciniak<sup>2</sup>, Piotr Kuna<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

<sup>2</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Paweł Górski

## Rinometria akustyczna w ocenie donosowej próby prowokacyjnej aspiryną lizynową

### Acoustic rhinometry in the evaluation of intranasal aspirin challenge

#### Abstract

**Introduction:** Nasal lysine aspirin (Lys-ASA) challenge is an alternative to oral and bronchial challenges in the diagnosis of aspirin (ASA) hypersensitivity. The aim of the study was to evaluate the acoustic rhinometry as an objective method of assessment of Lys-ASA nasal challenge.

**Material and methods:** Twenty patients with aspirin induced asthma (ASA-S) and 10 controls (ASA-NS group: 5 patients with allergic rhinitis and 5 healthy subjects) were included. Nasal challenge was performed with placebo (saline) and 14.4 mg of Lys-ASA introduced as aerosol to both nostrils (total dose: 16 mg of acetylsalicylic acid). Measurements of nasal volume bilaterally were performed with the use of acoustic rhinometer before and 1, 2, 4 and 24 hours after the challenge. For further analysis the sum of both nasal cavities volume at the level of 2 to 5 cm from nostrils was used.

**Results:** Mean total bilateral volume in ASA-S group after placebo was: 7.74, 6.21, 7.11, 7.12, 7.24 cm<sup>3</sup> and 7.24, 5.77, 6.31, 6.27, 6.98 cm<sup>3</sup> after Lys-ASA (before and after 1, 2, 4 and 24 hours, respectively;  $p = 0,048$  and  $p = 0,02$ , in 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> hour, Lys-ASA v. placebo, Wilcoxon's test). With cut off point of nasal volume decrease by 10% in the 1<sup>st</sup> hour the sensitivity of the test was 70%, specificity 60%, positive predictive value 77.78% and negative predictive value 50%.

**Conclusions:** In conclusion, acoustic rhinometry with measurement of nasal cavities volume changes at 2 to 5 cm from nostrils does not appear to be sufficiently sensitive and specific as a single method for evaluation of studied challenge method.

**Key words:** aspirin, acoustic rhinometry, intranasal challenge

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 103–111**

#### Streszczenie

**Wstęp:** Donosowa próba prowokacyjna aspiryną lizynową (Lys-ASA) stanowi alternatywę prowokacji doustnej i dooskrzelowej w diagnostyce nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy (ASA) i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Celem pracy była ocena czułości i swoistości rinometrii akustycznej, jako obiektywnej metody ewaluacji wyniku prowokacji.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 20 chorych na astmę aspirynową (ASA-S), u których nadwrażliwość na ASA potwierdzono doustną próbą prowokacyjną, 5 chorych z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa bez nadwrażliwości na NLPZ i 5 zdrowych osób (ASA-NS). U wszystkich badanych wykonano donosową próbę prowokacyjną z placebo (0,9% NaCl) lub 14,4 mg Lys-ASA aplikowanej w postaci aerozolu do obu przewodów nosowych (sumaryczna dawka: 16 mg kwasu acetylosalicylowego). Pomiary objętości obu jam nosa, za pomocą rinometru akustycznego, wykonano w punktach czasowych: przed i po 1, 2, 4 i 24 godzinach po prowokacji. Do dalszych obliczeń wykorzystano głębokość 2–5 cm od nozdrzy.

**Wyniki:** Średnia suma objętości obu jam nosa wynosiła w grupie ASA-S po podaniu placebo: 7,74, 6,21, 7,11, 7,12, 7,24 cm<sup>3</sup> oraz 7,24, 5,77, 6,31, 6,27, 6,98 cm<sup>3</sup> po podaniu Lys-ASA (przed po 1, 2, 4 i 24 godzinach odpowiednio;  $p = 0,048$  i  $p = 0,02$ , w 2 i 4 godzinie, Lys-ASA v. placebo, test Wilcoxon). Przyjmując za kryterium odciążenia 10-procentowy spadek objętości jam nosa, uzyskano w pierwszej godzinie po prowokacji 70-procentową czułość testu, 60-procentową swoistość, 77,78-procentową wartość predykcyjną dodatnią oraz 50-procentową wartość predykcyjną ujemną.

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, tel./faks: (42) 678 21 29, e-mail: [matiska@wp.pl](mailto:matiska@wp.pl)

Praca wpłynęła do Redakcji: 07.11.2009 r.

Copyright © 2010 Via Medica

ISSN 0867–7077

**Wnioski:** Podsumowując, rinometria akustyczna, z pomiarem zmian objętości jam nosa 2–5 cm od nozdrzy, okazała się metodą niewystarczająco czułą i swoistą jako jedyny parametr oceny badanej metody prowokacji.

**Słowa kluczowe:** aspiryna, rinometria akustyczna, prowokacja donosowa

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 2: 103–111**

## Wstęp

Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*) i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) jest istotnym czynnikiem związanym ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej postaci astmy oskrzelowej [1]. Mechanizmy leżące u podłoża patogenyzy tego procesu nie są zupełnie jasne. Powszechnie akceptowana hipoteza Szczeklika sugeruje, że zablokowanie enzymu cyklooksygenazy 1 (COX-1, *cyclooxygenase 1*) przez ASA prowadzi do zmniejszenia produkcji protekcyjnych prostaglandyn (PGE<sub>2</sub>) i jednocześnie zwiększenia syntezy prozapalnych leukotrienów cysteinylowych (Cys-LT, *cysteinyl leukotrienes*) [2]. Inni badacze uważają, że ASA zmienia strukturę enzymu COX-2, co w rezultacie prowadzi do zwiększenia syntezy produktów szlaku lipooksygenazy [3]. Istotne może być również zaburzenie proporcji pomiędzy protekcyjnymi lipoksynami a mediatorami prozapalnymi [4]. Złotym standardem diagnostyki nietolerancji ASA i innych NLPZ są zaślepienie próby ekspozycji kontrolowane placebo [5]. Doustna próba prowokacyjna ASA jest czasochłonna, a często poza objawami ze strony dolnych dróg oddechowych wywołuje także objawy ze strony nosa (blokada, wodnisty wyciek, świąd, kichanie) oraz objawy skórne (pokrzywka, obrzęk). Alternatywę stanowią prowokacje wziewne i donosowe. Pierwsze prace dotyczące oceny odpowiedzi ze strony górnych dróg oddechowych pojawiły się przy ocenie prowokacji doustnych ASA [6]. Świerczyńska i wsp. [7], obserwując grupę 23 pacjentów nadwrażliwych na ASA, po doustnej prowokacji stwierdziła u 8 z nich wyłącznie objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Dostępność preparatów aspiryny lizynowej (Lys-ASA, *lysine acetylosalicylic acid*), która jest lepiej rozpuszczalna w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym oraz charakteryzuje się pH zbliżonym do obojętnego, umożliwiła przeprowadzenie pierwszych badań nad prowokacjami donosowymi [8–11]. Pawłowicz podał 7 pacjentom, z potwierdzoną prowokacją doustną nadwrażliwością na aspirynę, Lys-ASA donosowo. U wszystkich badanych zaobserwowano co najmniej 15-procentowy spadek wartości FEV<sub>1</sub>, u 2 pacjentów — istotny (ponad 400-procentowy) wzrost oporów w górnych dro-

gach oddechowych (NAR, *nasal airways resistance*) oraz u jednego pacjenta — pokrzywkę [8]. Kowalski i wsp. [9] zastosowali prowokację donosową Lys-ASA w dawce 12 mg w grupie 6 pacjentów z nietolerancją ASA, obserwując wystąpienie charakterystycznych objawów: blokady nosa, wodniste go kataru i kichania. Stwierdzono również napływ komórek, w tym eozynofiliów (24% v. 51%;  $p < 0,03$ ), wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP [*eosinophil cationic protein*]; 9,3  $\mu\text{g/l}$  v. 140,9  $\mu\text{g/l}$ ) oraz wzrost stężenia tryptazy (2 j./l v. 16 j./l,  $p < 0,01$ ) w popłuczynach nosowych uzyskanych w kolejnych punktach czasowych (co 15 minut) po prowokacji. Podobnych zmian nie obserwowano w grupie kontrolnej składającej się z osób dobrze tolerujących aspirynę. W badaniu Milewskiego i wsp. [10] wykonano prowokację donosową dawką 16 mg Lys-ASA w grupie 41 pacjentów z potwierdzoną nietolerancją ASA. W ocenie wyników testu posłużono się skalą punktową objawów ze strony górnych dróg oddechowych w połączeniu z rinomanometrią. Za dodatni wynik próby uznano ponad 40-procentowy spadek przepływu w co najmniej jednym z badanych przewodów nosowych (w porównaniu z wartością uzyskaną po podaniu soli fizjologicznej) przy jednoczesnym wystąpieniu objawów klinicznych. Czułość i swoistość tej metody wynosiła odpowiednio 78% i 95,6%, przy wysokiej wartości predykcyjnej dodatniej (97,2%), jednak stosunkowo niskiej wartości predykcyjnej ujemnej (78,6%). W praktyce badania za pomocą rinomanometrii nie można było wykonać u 10 potencjalnie zakwalifikowanych do prowokacji pacjentów (co stanowiło aż 19,6% badanej grupy). Wynikało to ze znacznej obturacji co najmniej jednego z badanych przewodów nosowych lub istotnych wahań uzyskiwanych wartości przepływu nosowego (ponad 40%). Warto podkreślić, że w grupie pacjentów z nietolerancją ASA blokada przewodów nosowych, ze względu na współistnienie polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok, jest zjawiskiem dość częstym. Alonso-Llamazares i wsp. [11] zastosowali, w grupie 20 pacjentów z nadwrażliwością na ASA, schemat prowokacji donosowej wzrastającymi dawkami Lys-ASA (0,1 ml z kolejnych stężeń 5, 25, 50 i 100 mg/ml Lys-ASA). Podstawą oceny testu były, podobnie jak w poprzedniej pracy, objawy kliniczne i rinoma-

nomotria. Czulość i swoistość metody wynosiła odpowiednio 80% i 92,5%, z wartością predylekcyjną dodatnią 84,2% oraz wartością predylekcyjną ujemną 90,2%. W kolejnym badaniu Casadevall i wsp. [12] do oceny wyniku prowokacji wykorzystali metodę rinometrii akustycznej, stosowaną wcześniej z powodzeniem w ocenie wyników prowokacji donosowej alergenami wziewnymi [14, 15]. W grupie 15 pacjentów z nietolerancją ASA wykonano prowokację donosową dawką 25 mg Lys-ASA, oceniając objawy kliniczne i objętość jam nosa. Przy założeniu spadku objętości jam nosa o co najmniej 25% (definicja dodatniej próby prowokacyjnej) czulość zastosowanej metody wynosiła 73%, a swoistość — 94%. Okres obserwacji pacjenta wynosił w tym badaniu tylko 2 godziny po prowokacji.

Prowokacja donosowa aspiryną lizynową wydaje się szczególnie wskazana w przypadku pacjentów z potencjalnie niskim progiem wrażliwości na ASA, z niskimi wartościami spirometrycznymi i jednocześnie wysokim ryzykiem wystąpienia reakcji uogólnionych po prowokacji. Niezbędne są jednak dalsze badania w celu poszukiwania doskonalszych od dotychczas opisanych metod oceny wyniku prowokacji donosowej Lys-ASA, które przy zachowaniu stosunkowo wysokiej czulości i swoistości umożliwią łatwe i bezpieczne wykonanie próby. Celem prezentowanej pracy było zbadanie rinometrii akustycznej jako obiektywnej metody oceny wyniku prowokacji donosowej aspiryną lizynową u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę.

## Materiał i metody

Do badania włączono 30 osób, w tym: 20 chorych na astmę aspirynową (ASA-S), u których nadwrażliwość na aspirynę potwierdzono doustną próbą prowokacyjną, 5 chorych z alergicznym nieżytem błony śluzowej nosa (dodatnimi testami skórnymi z alergenami sezonowymi) bez nadwrażliwości na NLPZ i 5 zdrowych osób (ASA-NS). Ujemny wywiad w kierunku nadwrażliwości na aspirynę i inne NLPZ zdefiniowano jako brak objawów nietolerancji po zażyciu ASA lub innych NLPZ. Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Przygotowanie pacjentów do prowokacji obejmowało odstawienie leków mogących wpływać na wynik badania. Pacjenci przyjmowali leki stosowane w terapii astmy oskrzelowej (wziewne glikokortykosteroidy oraz leki objawowe) w stałych dawkach. Leki antyleukotrienowe odstawiono na tydzień przed badaniem, leki przeciwhistaminowe — 2 tygodnie, donosowe preparaty  $\alpha$ -mimetyków na co najmniej 48 godzin. Pacjenci nie stosowali donosowych i systemowych

glikokortykosteroidów przez co najmniej 2 tygodnie przed badaniem, które przeprowadzono w stabilnym okresie choroby, unikając ewentualnych zaostrzeń spowodowanych przez czynniki infekcyjne bądź alergiczne. U wszystkich badanych wykonano donosową próbę prowokacyjną z 14,4 mg aspiryny lizynowej (Lys-ASA; Aspisol®, Bayer, Germany) aplikowanej w postaci aerozolu do obu przewodów nosowych (co odpowiada sumarycznej dawce 16 mg kwasu acetylosalicylowego). Właściwa próba była poprzedzona — wykonaną dzień wcześniej — prowokacją z samym rozpuszczalnikiem dla aspiryny (0,9% NaCl). Dawkę aspiryny dobrano na podstawie własnych doświadczeń, a także badań przeprowadzonych przez Picado i wsp. [13] oraz Milewskiego i wsp. [10].

Do obiektywnej oceny wyniku prowokacji wykorzystano rinometrię akustyczną. Pomiar objętości obu jam nosa wykonano w punktach czasowych: przed i po 1, 2, 4 i 24 godzinach po prowokacji placebo lub Lys-ASA z użyciem rinometru akustycznego SRE2000PC (RhinoMetrics, Denmark). Do dalszej analizy, w celu minimalizacji ewentualnego wpływu na wyniki cyklu dobowego zmian objętości jam nosa, wykorzystano sumę objętości obu jam nosa z głębokości 2–5 cm od nozdrzy.

Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem programu Statistica 6.0 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA), stosując metody statystyki opisowej, test Wilcozona dla dwóch grup zmiennych powiązanych oraz test U Manna-Whitneya dla dwóch grup zmiennych niepowiązanych. W celu oceny testu donosowej prowokacji Lys-ASA w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę obliczono czulość, swoistość, dokładność testu oraz jego wartość predylekcyjną dodatnią i ujemną dla wielu wybranych kryteriów. Za pomocą programu SPSS 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) wykreślono krzywe ROC (*receiver operating characteristic*).

Protokół badania został zaakceptowany przez Uczelnianą Komisję Etyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi numer RNN/128/03/KE z dnia 10 czerwca 2003 roku. Każda z osób biorących udział w badaniu wyraziła zgodę po wcześniejszym zapoznaniu się z informacją o nim.

## Wyniki

Poddano analizie sumę objętości obu jam nosa z głębokości 2–5 cm od nozdrzy. Rinometrii nie wykonano u 2 pacjentów (1 z grupy ASA-S i 1 z grupy ASA-NS), ze względu na awarię aparatu w dniu prowokacji. Średnia suma objętości obu jam nosa wynosiła w grupie ASA-S po podaniu placebo: 7,74, 6,21, 7,11, 7,12, 7,24 cm<sup>3</sup> oraz 7,24, 5,77, 6,31,

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

Table 1. Basic characteristic of the study group

	ASA-S	ASA-NS	p
N	20	10	–
Wiek (lata ± SD)	44,39 ± 10,26	38,35 ± 13,06	p = 0,877 <sup>+</sup>
Płeć (K:M)	11:9	6:4	p = 0,568 <sup>#</sup>
Astma	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>p = 0,0001<sup>##</sup></b>
Alergia*	8	5	p = 0,09 <sup>##</sup>
FEV <sub>1</sub> przed prowokacją (l/min)	<b>3,61</b>	<b>3,97</b>	<b>p = 0,049<sup>+</sup></b>
FEV <sub>1</sub> przed prowokacją (% normy należnej)	75%	98%	–
FEV <sub>1</sub> 1 godz. po prowokacji (l/min)	<b>3,52</b>	<b>3,92</b>	<b>p = 0,036<sup>+</sup></b>
FEV <sub>1</sub> 1 godz. po prowokacji (% należnej normy)	74%	97%	–
Liczba polipeptomii (średnia, mediana, min.–maks.)	<b>2,61 (0; 0–8)</b>	<b>0,76 (0; 0–2)</b>	<b>p = 0,035<sup>+</sup></b>

Wartość p obliczono za pomocą testu: <sup>+</sup>chi-kwadrat, <sup>##</sup>testu Fishera lub <sup>\*</sup>U Manna-Whitneya; <sup>\*</sup>atopię zdefiniowano jako co najmniej jeden dodatni wynik ( $\geq 3$  mm) testu skórznego typu *prick* z podstawowym zestawem alergenów; ASA-S — chorzy na astmę aspirynową; ASA-NS — zdrowe osoby; SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe

6,27, 6,98 cm<sup>3</sup> po podaniu Lys-ASA (przed po 1, 2, 4 i 24 godzinach odpowiednio; tab. 2, ryc. 1). Objętość ta była statystycznie istotnie mniejsza w dniu podania placebo po 1 godzinie od prowokacji w porównaniu z wartością wyjściową, a w dniu prowokacji Lys-ASA po 1, 2 i 4 godzinach od prowokacji (p < 0,05, test Wilcoxon). Porównując w grupie ASA-S kolejne punkty czasowe pomiędzy dniem prowokacji Lys-ASA i placebo, obserwowano istotne różnice wyłącznie w 2. i 4. godzinie po prowokacji (p = 0,048 i p = 0,02, test Wilcoxon). Średnia suma objętości obu jam nosa wynosiła w grupie ASA-NS po podaniu placebo: 7,46, 7,04, 6,57, 7,1, 7,55 cm<sup>3</sup> oraz 7,55, 6,61, 6,53, 7,09, 6,38 cm<sup>3</sup> po podaniu Lys-ASA (przed po 1, 2, 4 i 24 godzinach odpowiednio; tab. 2, ryc. 2). Objętość ta była statystycznie istotnie mniejsza w dniu podania Lys-ASA po 1 i 24 godzinach od prowokacji w porównaniu z wartością wyjściową (p < 0,05; test Wilcoxon). Porównując w grupie ASA-NS kolejne punkty czasowe pomiędzy dniem prowokacji Lys-ASA i placebo, obserwowano istotne różnice wyłącznie w 24. godzinie po prowokacji (p = 0,01; test Wilcoxon). Nie stwierdzono istotnych różnic w objętościach jam nosa, porównując badane grupy (ASA-S v. ASA-NS) w kolejnych punktach czasowych (p > 0,05, test U Manna-Whitneya).

Analizując kolejne etapy procesu diagnostycznego, obliczono wartości czułości, swoistości, dokładności oraz wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej w zależności od wybranych kryteriów uznania wyniku prowokacji donosowej za dodatnią przy zastosowaniu rinometrii akustycznej. Analizowano sumę objętości obu jam nosa z głą-

bokości 2–5 cm od nozdrzy. Jako kolejne progi odcięcia w celu oceny czułości i swoistości analizy rinometrycznej zaproponowano spadek objętości jam nosa o 10, 20 i 30% w porównaniu z wartością wyjściową przed prowokacją (tab. 3–5). Krzywą ROC przedstawiono na rycinie 3. Spadek powyżej 40% wystąpił tylko u 2 osób z grupy badanej w 1. godzinie po prowokacji Lys-ASA, dlatego kryterium to nie było dalej analizowane. Przyjmując za kryterium odcięcia 10-procentowy spadek objętości jam nosa, uzyskano w pierwszej godzinie po prowokacji 70-procentową czułość testu, 60-procentową swoistość, 66,67-procentową dokładność, 77,78-procentową wartość predykcyjną dodatnią oraz 50-procentową wartość predykcyjną ujemną.

## Dyskusja

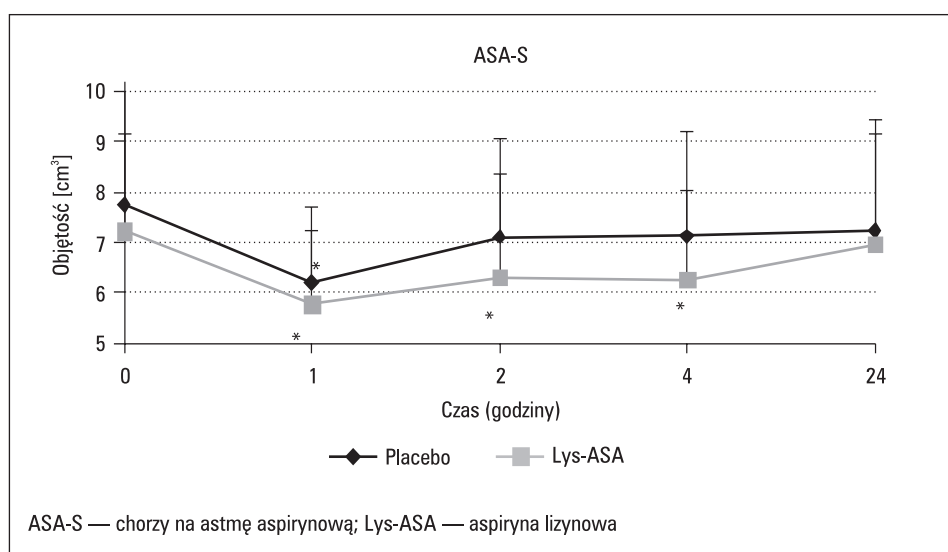
W prezentowanej pracy wykorzystano rinometrię akustyczną jako jedną z obiektywnych metod oceny wyników próby prowokacyjnej. Rinometrię z powodzeniem stosuje się w diagnostyce prowokacji alergenowych [14, 15]. Pojawiły się również pierwsze prace opisujące zastosowanie tej metody w czasie prowokacji Lys-ASA [12]. Rinometria akustyczna jest metodą alternatywną do rinomanometrii, która w wielu przypadkach (szczególnie u osób z nadwrażliwością na ASA i polipami nosa) nie może być zastosowana, ze względu na znaczną obturację co najmniej jednego przewodu nosowego i istotne wahania przepływu nosowego. Sytuację taką opisali w swojej pracy Milewski i wsp. [10]. Oceny rinometrycznej nie można było przeprowadzić aż u 10 pacjentów wstępnie zakwalifi-

**Tabela 2.** Średnia suma objętości obu jam nosa (cm<sup>3</sup>) pacjentów z grup ASA-S i ASA-NS w dniu prowokacji placebo i Lys-ASA z głębokości 2–5 cm oraz analiza statystyczna — porównanie kolejnych punktów czasowych v. pomiar przed prowokacją (test Wilcoxon)

**Table 2.** Mean volumes of nasal cavities (2-5 cm from nostrils) in patients from ASA-S and ASA-NS groups after placebo and Lys-ASA challenge (baseline v. consecutive time points, Wilcoxon's test)

	ASA-S dzień placebo	p	ASA-S dzień Lys-ASA	p	ASA-NS dzień placebo	p	ASA-NS dzień Lys-ASA	p
Przed	7,74	–	7,24	–	7,46	–	7,55	–
1 godz.	6,21	<b>0,002</b>	5,77	<b>0,0003</b>	7,04	0,17	6,61	<b>0,04</b>
2 godz.	7,11	0,18	6,31	<b>0,002</b>	6,57	0,21	6,53	0,37
4 godz.	7,12	0,13	6,27	<b>0,002</b>	7,1	0,44	7,09	0,515
24 godz.	7,24	0,38	6,98	0,18	7,55	0,26	6,38	<b>0,011</b>

ASA-S — chorzy na astmę aspirynową; ASA-NS — zdrowe osoby; Lys-ASA — aspiryna lizynowa

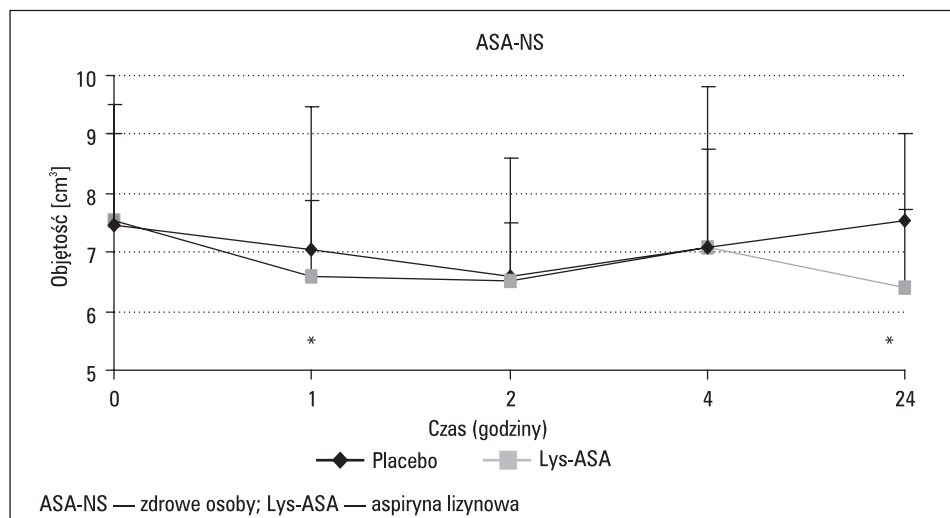


**Rycina 1.** Średnia suma objętości obu jam nosa (cm<sup>3</sup>) pacjentów z grupy ASA-S oraz odchylenie standardowe w dniu prowokacji placebo i Lys-ASA z głębokości 2–5 cm (\*p < 0,05, kolejne punkty czasowe v. pomiar przed prowokacją, test Wilcoxon)

**Figure 1.** Mean (+ SD) volumes of nasal cavities (cm<sup>3</sup>) in ASA-S group after placebo and Lys-ASA challenge (\*p < 0.05, baseline v. consecutive time points, Wilcoxon's test)

kowanych do procedury prowokacji donosowej. Stanowiło to 19,6% badanej grupy. Rinometria akustyczna opiera się na zjawisku odbicia fali dźwiękowej. W odróżnieniu od rinomanometrii może być wykonana w razie bardzo znacznej lub całkowitej blokady jednej z jam nosowych. Ma jednak również swoje ograniczenia, gdyż obecność patologicznych przestrzeni (np. perforacja przegrody nosa) istotnie zaburza możliwości diagnostyczne. Wśród czynników wpływających na czułość tej metody należy także wymienić cykl nosowy, czyli wiele naprzemiennych, naturalnych zmian objętości jam nosa zależnych od wypełnienia podśluzówkowych spłotów żylnych. Cykl ten przebiega u lu-

dzi z osobniczo zmienną częstotliwością i nasileniem. Wynik badania rinometrii akustycznej jest obrazowany w postaci krzywej odpowiadającej powierzchni przekroju poprzecznego jamy nosa w zależności od odległości od nozdrzy. Na krzywej wyróżnia się dwa załamki, odpowiadające w kolejności zastawce nosa (załamek I) oraz okolicy małżowiny nosowej dolnej (załamek C). Załamkom tym odpowiada pole przekroju CA-I oraz CA-C. W praktyce, po prowokacji alergenem, największe zmiany, będące odbiciem obrzęku błony śluzowej, zachodzą w okolicy głowy małżowiny nosowej dolnej i w odległości około 3 cm od niej [16]. Zalecenia międzynarodowych grup ekspertów sugere-



**Rycina 2.** Średnia suma objętości obu jam nosa (cm<sup>3</sup>) pacjentów z grupy ASA-NS oraz odchylenie stadardowe w dniu prowokacji placebo i Lys-ASA z głębokości 2–5 cm (\*p < 0,05, kolejne punkty czasowe v. pomiar przed prowokacją, test Wilcoxon)

**Figure 2.** Mean (+ SD) volumes of nasal cavities (cm<sup>3</sup>) in ASA-NS group after placebo and Lys-ASA challenge (\*p < 0.05, baseline v. consecutive time points, Wilcoxon's test)

**Tabela 3. Czulość i swoistość donosowej prowokacji (NPT) aspiryną lizynową przy założeniu kryterium pozytywnego wyniku prowokacji: spadek sumy objętości jam nosa o 10%**

**Table 3. Sensitivity and specificity of nasal Lys-ASA challenge. Positive result of challenge is predefined as 10% decrease in mean volume of nasal cavities**

Punkt czasowy	Kryterium: spadek objętości o 10%							
	Po 1 godzinie		Po 2 godzinach		Po 4 godzinach		Po 24 godzinach	
	NPT+	NPT–	NPT+	NPT–	NPT+	NPT–	NPT+	NPT–
ASA-S	14	5	10	9	11	8	9	10
ASA-NS	4	5	4	5	4	5	5	4
Czulość	73,68%		52,63%		57,89%		47,37%	
Swoistość	55,56%		55,56%		55,56%		44,44%	
Dokładność	67,86%		53,57%		57,14%		46,43%	
PPV	77,78%		71,43%		73,33%		64,28%	
NPV	50%		64,28%		66,67%		71,43%	

PPV — wartość predykcyjna dodatnia; NPV — wartość predykcyjna ujemna; ASA-S — chorzy na astmę aspirynową; ASA-NS — zdrowe osoby

rują, aby podczas prowokacji alergen był podawany do obu nozdrzy, a ocena wyniku prowokacji była przeprowadzana również dla obu stron nosa [17]. W taki też sposób przeprowadzono prowokację i badanie rinometryczne w prezentowanej pracy. Ze względu na dużą zmienność wyników i brak jednoznacznych międzynarodowych standardów oceny badania rinometrycznego w czasie prowokacji Lys-ASA wskazane są dalsze badania nad możliwościami i ograniczeniami tej metody. Przez cały czas toczą się dyskusje nad optymalnym sposobem pomiaru obser-

wowanego po prowokacji obrzęku. Do najczęściej stosowanych metod należy ocena pola przekroju poprzecznego na wysokości głowy małżowiny nosowej dolnej [18, 19] lub objętości jam nosa [12, 20]. W prezentowanym badaniu zastosowano ocenę sumy objętości obu jam nosa na głębokości 2–5 cm od nozdrzy. Wydaje się, że takie postępowanie umożliwi minimalizację wpływu cyklu nosowego na wynik badania. W przebiegu cyklu zmniejszenie objętości jednej z jam wiąże się ze wzrostem objętości jamy przeciwnej, a suma obu pomiarów jest zbliżona do wartości

**Tabela 4. Czulość i swoistość donosowej prowokacji (NPT) aspiryną lizynową przy założeniu kryterium pozytywnego wyniku prowokacji: spadek sumy objętości jam nosa o 20%****Table 4. Sensitivity and specificity of nasal Lys-ASA challenge. Positive result of challenge is predefined as 20% decrease in mean volume of nasal cavities**

Punkt czasowy	Kryterium: spadek objętości o 20%							
	Po 1 godzinie		Po 2 godzinach		Po 4 godzinach		Po 24 godzinach	
	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-
ASA-S	8	11	6	13	5	14	5	14
ASA-NS	2	7	4	5	3	6	3	6
Czulość	42%		31,58%		26,32%		26,32%	
Swoistość	77,78%		55,55%		66,67%		66,67%	
Dokładność	53,57%		39,28%		39,28%		39,28%	
PPV	80%		60%		62,5%		62,5%	
NPV	61,11%		72,22%		70%		70%	

PPV — wartość predykcyjna dodatnia; NPV — wartość predykcyjna ujemna; ASA-S — chorzy na astmę aspirynową; ASA-NS — zdrowe osoby

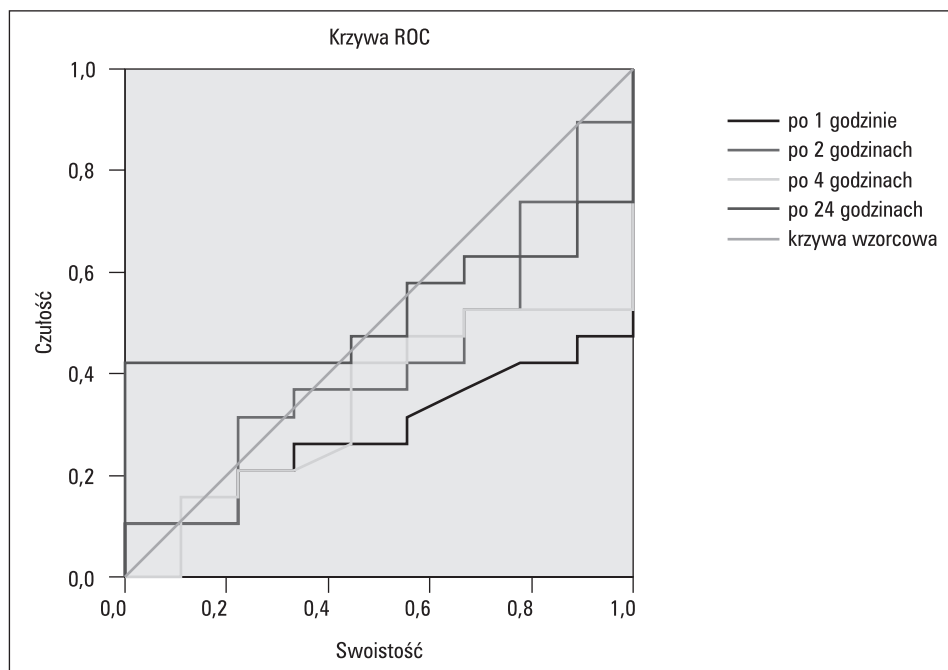
**Tabela 5. Czulość i swoistość donosowej prowokacji (NPT) aspiryną lizynową przy założeniu kryterium pozytywnego wyniku prowokacji: spadek sumy objętości jam nosa o 30%****Table 5. Sensitivity and specificity of nasal Lys-ASA challenge. Positive result of challenge is predefined as 30% decrease in mean volume of nasal cavities**

Punkt czasowy	Kryterium: spadek objętości o 30%							
	Po 1 godzinie		Po 2 godzinach		Po 4 godzinach		Po 24 godzinach	
	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-	NPT+	NPT-
ASA-S	5	14	2	17	1	18	0	19
ASA-NS	1	8	2	7	1	8	1	8
Czulość	26,32%		10,53%		5,26%		—	
Swoistość	88,89%		77,78%		88,89%		—	
Dokładność	42,86%		32,14%		32,14%		—	
PPV	83,33%		50%		50%		—	
NPV	63,63%		70,83%		69,23%		—	

PPV — wartość predykcyjna dodatnia; NPV — wartość predykcyjna ujemna; ASA-S — chorzy na astmę aspirynową; ASA-NS — zdrowe osoby

stałej. Ocena pola poprzecznego na wysokości małżowiny nosowej dolnej wymaga bezbłędnej identyfikacji załamka C na krzywej. Proces ten powinien być potwierdzony badaniem rinoskopowym, a kolejnym etapem badania powinno być wyznaczenie przebiegu cyklu nosowego u danego pacjenta. Jest to możliwe w badaniach naukowych. W przypadku badania diagnostycznego, wykonywanego rutynowo, jest to jednak procedura zdecydowanie zbyt czasochłonna. Proponowane uproszczenie oceny za pomocą sumy objętości obu jam nosa na głębokości 2–5 cm (co w zdecydowanej większości przypadków obejmuje rejon załamka C i jego okolicę) usprawniłoby przeprowadzenie testu.

Analiza wyników rinometrii akustycznej wykazała, że u pacjentów z nadwrażliwością na ASA dochodzi do istotnego spadku objętości jam nosa pomiędzy 1. a 4. godziną po prowokacji. Obserwowano spadek wartości z 7,24 cm<sup>3</sup> przed prowokacją do 5,77, 6,31, 6,27 cm<sup>3</sup> po podaniu Lys-ASA (po 1, 2 i 4 godzinach odpowiednio). Porównując w grupie ASA-S kolejne punkty czasowe pomiędzy dniem prowokacji Lys-ASA i placebo, obserwowano istotne różnice wyłącznie w 2. i 4. godzinie po prowokacji. Zmiany objętości jam nosa obserwowano również w grupie ASA-NS w dniu prowokacji Lys-ASA w 1. i 24. godzinie po prowokacji. Dzień placebo charakteryzował się dość dużą zmiennością wyników, co zdecydowanie utrudni-



Zmienna	AUC	SE	p	95% CI
Po 1 godzinie	0,287	0,095	0,073	0,100–0,473
Po 2 godzinach	0,427	0,114	0,539	0,204–0,650
Po 4 godzinach	0,342	0,103	0,184	0,139–0,545
Po 24 godzinach	0,526	0,108	0,825	0,315–0,738

**Rycina 3.** Krzywa ROC dla oceny testu prowokacji donosowej Lys-ASA za pomocą rinometrii akustycznej w kolejnych odstępach czasowych (po 1, 2, 4 i 24 godzinach) oraz tabela wyników przedstawiająca powierzchnię pod krzywą (AUC, *area under the curve*), błąd standardowy (SE, *statistical error*), poziom istotności (p) oraz 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*)

**Figure 3.** ROC curve has been analysed to evaluate the usefulness of Lys-ASA challenge as a diagnostic tool in consecutive time points (1, 2, 4 and 24 hours after the challenge). Table presents area under the curve (AUC), statistical error (SE), p value (p) and 95% confidence interval (CI)

ło ocenę reakcji po podaniu ASA. Analizując znaczenie rinometrii akustycznej w diagnostyce nadwrażliwości na ASA, przyjmując za kryterium odcięcia 10-procentowy spadek objętości jamy nosa, uzyskano w pierwszej godzinie po prowokacji 70-procentową czułość testu, 60-procentową swoistość, 66,67-procentową dokładność, 77,78-procentową wartość predykcyjną dodatnią oraz 50-procentową wartość predykcyjną ujemną. Zwiększenie progu odcięcia kryterium dodatniego wyniku próby do 20% wiązało się ze spadkiem czułości metody do około 40%. Wyniki te nie potwierdzają wcześniejszych obserwacji Casadevall i wsp. [12], którzy, stosując 25-procentowy próg odcięcia, wykazali 94-procentową swoistość i 73-procentową czułość rinometrii akustycznej. Nie jest jednak jasne, jakie kryteria dotyczące rinometrii akustycznej przyjął Casadevall w cytowanej pracy [12]. W metodyce opisano pomiar objętości jamy nosa

od końcówki aparatu do głębokości 12 cm, nie wyjaśniając, czy dotyczy to zdolności pomiarowych aparatu czy kryterium oceny wyniku testu. Z jednej strony wydaje się, że metoda ta powinna wiązać się z dużym ryzykiem wysokiej zmienności wyników. Wynika to z faktu, że czułość rinometru maleje wraz z analizowaną głębokością, ponieważ w okolicach 10–12 cm od nozdrzy fala dźwiękowa rozchodzi się w stosunkowo większych przestrzeniach nosogardła. Z drugiej strony prezentowane przez autorów wyniki świadczą, że zastosowana metoda prowadziła w praktyce do uzyskania satysfakcjonującej czułości i swoistości testu diagnostycznego.

Uzyskane przez nas wyniki sugerują, że rinometria akustyczna nie powinna być jedyną metodą oceny wyniku prowokacji aspirynowej. Stosunkowo mała czułość i swoistość testu może prowadzić do zafałszowania oceny próby prowokacyjnej. Ce-



lowe wydaje się jednak zastosowanie rinometrii jako obiektywnej metody uzupełniającej i włączenie jej w model wielozmiennego parametru oceny wyniku badania (obejmującego na przykład parametry kliniczne i napływ komórek zapalnych). Analizując dostępne piśmiennictwo, można przypuszczać, że zwiększenie stosowanej dawki aspiryny być może pozwoliłoby na lepsze zróżnicowanie obu badanych grup. Wiązałoby się to jednak z istotnym wzrostem nasilenia objawów klinicznych oraz ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych.

### Podziękowania

Autorzy pracy serdecznie dziękują Doktorowi Tomaszowi Gotlibowi i Profesorowi Bolesławowi Samolińskiemu za pomoc w opanowaniu metody rinometrii akustycznej i cenne uwagi praktyczne.

### Piśmiennictwo

- Kupczyk M., Kupryś I., Górski P., Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 453–458.
- Szczeklik A., Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 533: 145–155.
- Jenneck C., Juergens U., Buecheler M. i wsp. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 13–21.
- Kupczyk M., Antczak A., Kuprys-Lipinska I., Kuna P. Lipoxin A<sub>4</sub> generation is decreased in aspirin-sensitive patients in lysine-aspirin nasal challenge in vivo model. *Allergy* 2009; Apr 6, Epub ahead of print.
- Kupczyk M., Kuna P. Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne — mechanizmy, diagnostyka i terapia. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 76: 366–377.
- Kowalski M.L., Śliwińska-Kowalska M., Igarashi Y. i wsp. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 580–598.
- Świerczyńska M., Niżankowska-Mogilnicka E., Zarychta J. i wsp. Nasal versus bronchial and nasal response to oral aspirin challenge: clinical and biochemical differences between patients with aspirin-induced asthma/rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 995–1001.
- Pawłowicz A., Williams W.R., Davies B.H. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46: 405–409.
- Kowalski M.L., Grzegorzczak J., Wojciechowska B. i wsp. Intra-nasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 807–814.
- Milewski M., Mastalerz L., Niżankowska E. i wsp. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin sensitive asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 581–586.
- Alonso-Llamazares A., Martinez-Cocera C., Dominguez-Ortega J. i wsp. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57: 632–635.
- Casadevall J., Ventura P.J., Mullol J. i wsp. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000; 55: 921–924.
- Picado C., Ramis I., Rosello J. i wsp. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local installation of aspirin in aspirin-sensitive patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 65–69.
- Ganslmayer M., Spertini F., Rahm F. i wsp. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999; 54: 974–979.
- Wang D.Y., Goh D.Y.T., Ho A.K.L. i wsp. The upper and lower airway responses to nasal challenge with house-dust mite *Bloimia tropicalis*. *Allergy* 2003; 58: 78–82.
- Gotlib T., Samoliński B., Grzanka A. i wsp. Wpływ fazy cyklu nosowego na przebieg donosowej próby prowokacyjnej z alergenem. *Alergia Astma Immunologia* 2005; 10: 90–94.
- Malm L., Gerth Van Wijk R., Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow and airflow resistance. *International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology* 2000; 38: 1–6.
- Gotlib T., Samoliński B., Grzanka A. Bilateral nasal allergen provocation monitored with acoustic rhinometry. Assessment of both nasal passages and the side reacting with greater congestion: relation to the nasal cycle. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 313–318.
- Liu S.A., Su M.C., Jang R.S. Nasal patency measured by acoustic rhinometry in East Asian patients with sleep-disordered breathing. *Am. J. Rhinol.* 2006; 20: 274–277.
- Fonseca M.T., Voegels R.L., Pinto K.M. Evaluation of nasal volume by acoustic rhinometry before and after physical exercise. *Am. J. Rhinol.* 2006; 20: 269–273.