

Maciej Kupczyk, Piotr KunaKlinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Kuna

Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne — mechanizmy, diagnostyka, terapia

Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity — mechanisms, diagnostics and treatment

Abstract

Aspirin hypersensitivity syndrome includes several symptoms from the respiratory tract, skin and digestive system triggered by ingestion of aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Asthmatic attacks precipitated by aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs occur in about 10% of all asthmatic patients. In subjects with aspirin hypersensitivity disruption of synthesis of prostaglandin E₂ (PGE₂) and overproduction of cysteinyl leukotrienes (Cys-LT) seem to be crucial in the pathogenesis of bronchial symptoms. Double blind, placebo controlled challenges are regarded as a gold standard in the diagnosis of aspirin hypersensitivity.

Key words: aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin-exacerbated respiratory disease, aspirin-induced asthma
Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 366–377

Streszczenie

Pojęcie nadwrażliwości na aspirynę obejmuje szereg niepożądanych objawów ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, skóry oraz przewodu pokarmowego pojawiających się po zażyciu aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne występuje u około 10% dorosłych pacjentów z astmą. U osób nadwrażliwych na aspirynę zahamowanie syntezy prostaglandyny E₂ (PGE₂) z jednoczesnym wzrostem produkcji leukotrienów cysteinylowych (Cys-LT) wydaje się leżeć u podłoża patomechanizmów choroby. Złotym standardem diagnostyki nadwrażliwości na aspirynę są próby ekspozycji kontrolowane placebo.

Słowa kluczowe: aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, choroba dróg oddechowych zaostrzana przez aspirynę, astma indukowana przez aspirynę
Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 366–377

Pojęcie nadwrażliwości na aspirynę obejmuje szereg niepożądanych objawów ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych, skóry oraz przewodu pokarmowego pojawiających się po zażyciu aspiryny (ASA, *acetylsalicylic acid*) i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), których

wspólną cechą jest hamowanie enzymu cyklooksygenazy w szlaku przemian kwasu arachidonowego. Powiązanie nadwrażliwości na aspirynę, astmy oskrzelowej i polipów nosa zostało po raz pierwszy opisane przez Widala i wsp. w 1922 roku [1]. W okresie powojennym kolejne badania tego zagadnienia prowadzili Samter i Beers [2].

Adres do korespondencji: Maciej Kupczyk, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, UM w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź, tel./faks: (042) 678 21 29, e-mail: matiska@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 4.07.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

Postacie kliniczne nietolerancji aspiryny

Po zażyciu ASA lub innych NSAIDs u osoby nadwrażliwej objawy ujawniają się najczęściej po kilkudziesięciu minutach lub kilku godzinach:

- ze strony górnych dróg oddechowych dominuje wodnisty wyciek z nosa, blokada nosa, katar, łzawienie, kichanie, często z towarzyszącymi bólami okolicy czoła i uszu;
- objawy ze strony dolnych dróg oddechowych: duszność, ucisk w klatce piersiowej, kaszel, świsty;
- w przypadku reakcji skórnej pojawiają się pokrzywka, świąd skóry, obrzęki warg, języka, krtani [3, 4];
- ze strony przewodu pokarmowego pojawiają się silne bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka. Objawy te często są mylone ze znany od lat bezpośrednim i pośrednim działaniem opisywanych leków na błonę śluzową przewodu pokarmowego (podrażnienie, nadkwaśność, zapalenie lub uszkodzenie błony śluzowej), a nie z reakcjami nadwrażliwości. Z tego powodu brakuje prac badających to zagadnienie i jego mechanizmy nie są jasne;
- najcięższą postacią nadwrażliwości na ASA i inne NSAIDs jest pełnoobjawowy wstrząs wymagający intensywnej terapii.

Powyżej opisano objawy ostre pojawiające się bezpośrednio po zażyciu leku. U większości pacjentów nawet pomimo unikania aspiryny i innych NSAIDs w górnych i dolnych drogach oddechowych toczy się proces zapalny, którego wykładnikiem są przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, nawracające polipy nosa i/lub ciężka steroidozależna astma oskrzelowa. Na określenie całości objawów ze strony dróg oddechowych używane jest w piśmiennictwie amerykańskim szerokie pojęcie choroby dróg oddechowych zaostrzanej przez aspirynę (AERD, *aspirin-exacerbated respiratory disease*) [5]. W piśmiennictwie europejskim dominuje pojęcie astmy indukowanej przez aspirynę (AIA, *aspirin-induced asthma*) [6]. Najczęstsza postać kliniczna, czyli współwystępowanie nadwrażliwości na aspirynę, polipów nosa i astmy aspirynowej, nazywana jest triadą aspirynową.

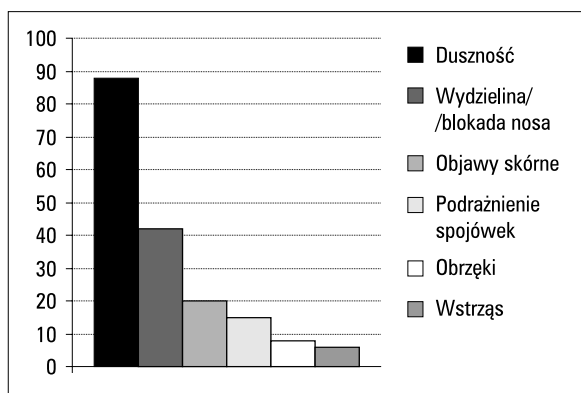
U większości pacjentów historia naturalna choroby ma zbliżony przebieg. Pierwsze objawy niezytu górnych dróg oddechowych pojawiają się około 30. roku życia i częstą wiązaną są przez chorych z przebytą infekcją wirusową. Nieżyt błony śluzowej nosa przybiera postać całoroczną, źle reaguje na leczenie i po około 2 latach dołączają się objawy astmy oskrzelowej. Astma oskrzelowa, na-

wet pomimo unikania aspiryny i innych NSAIDs, ma charakter przewlekły, z licznymi zaostrzeniami choroby, często wymaga intensywnej steroidoterapii, w tym glikokortykosteroidów podawanych systemowo. Rozpoznanie nadwrażliwości na aspirynę i inne NSAIDs zostaje postawione najczęściej po kilku kolejnych latach. W tym samym czasie u 60% pacjentów pojawiają się polipy nosa [6, 7]. Występowanie nadwrażliwości na ASA i inne NSAIDs jest rzadkie u dzieci [8].

Przewlekła astma oskrzelowa prowadzi do stopniowego upośledzenia wydolności układu oddechowego w stopniu istotnie większym niż zmiany związane z procesami starzenia [9]. Zdaniem badaczy astma u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę ma cięższy przebieg, z czym związane jest większe nasilenie procesów zapalenia eozynofilowego, remodelingu, czyli przebudowy dróg oddechowych. Mascia i wsp. [10], porównując grupę 459 pacjentów z astmą oskrzelową i nadwrażliwością na ASA oraz 2848 bez nadwrażliwości, stwierdzili, że pacjenci z pierwszej grupy mieli cięższą postać astmy według oceny lekarza (66% vs. 49%, $p < 0,001$), częściej wymagali intubacji (20% vs. 11%, $p < 0,001$), stosowali wyższe dawki steroidów wziewnych (34% vs. 26% $p < 0,001$), często również przyjmowali dodatkowe wstawki kortykosteroidów systemowych (56% vs. 46%, $p < 0,001$) oraz mieli gorsze parametry wentylacyjne (FEV_1 [*forced expiratory volume*] po próbie rozkurczowej 75,3% vs. 79,9%, $p < 0,001$). Wczesne rozpoznanie i włączenie odpowiedniej profilaktyki i farmakoterapii wydaje się mieć istotne znaczenie dla przebiegu klinicznego tej choroby.

Epidemiologia

Częstość nadwrażliwości na aspirynę i inne NSAIDs w populacji ogólnej wynosi 0,3–0,6% [11, 12], a w populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaną astmą oskrzelową — 3–21%. W Polsce nadwrażliwość na ASA oceniona za pomocą badania kwestionariuszowego występuje u 0,6% populacji i u 4,3% astmatyków [13]. Wyniki europejskich badań epidemiologicznych prowadzonych pod kierownictwem profesora Szczeklika obejmujących ponad 500 chorych wykazały, że lekami najczęściej wywołującym objawy nadwrażliwości były aspiryna (82% badanej grupy) i pyrazolony (9%) [6]. Dominujące objawy kliniczne to duszność (88%), wydzielina i blokada nosa (42%), objawy skórne (pokrzywka, zaczerwienienie — 20%), podrażnienie spojówek (15%), obrzęki (8%) i wstrząs ze spadkiem ciśnienia oraz utratą przytomności (6%) (ryc. 1) [6].



Rycina 1. Dominujące objawy kliniczne (% badanej grupy) u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne [wg 6]

Figure 1. Main clinical symptoms (% of study group) in patients suffering from hypersensitivity to aspirin or other NSAID (based on [6])

Zdaniem autorów badania na podkreślenie zasługuje obserwacja, że 15% pacjentów nie zdawało sobie sprawy z faktu, że nie tolerują aspiryny, a rozpoznanie zostało potwierdzone za pomocą testów prowokacyjnych. Wywiad obejmujący nawracające polipy nosa i zapalenie zatok był czynnikiem mobilizującym lekarzy do wykonania dalszych badań.

Nadwrażliwość na aspirynę i inne NSAIDs częściej występuje u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 2,3:1). Objawy choroby pojawiają się przeciętnie 3 lata wcześniej u kobiet [6]. Wywiad rodzinny w kierunku nadwrażliwości na ASA występuje tylko u 6% pacjentów, a atopia zdefiniowana jako dodatni wynik testu punktowego z co najmniej jednym alergenem — u 34% badanej grupy [6].

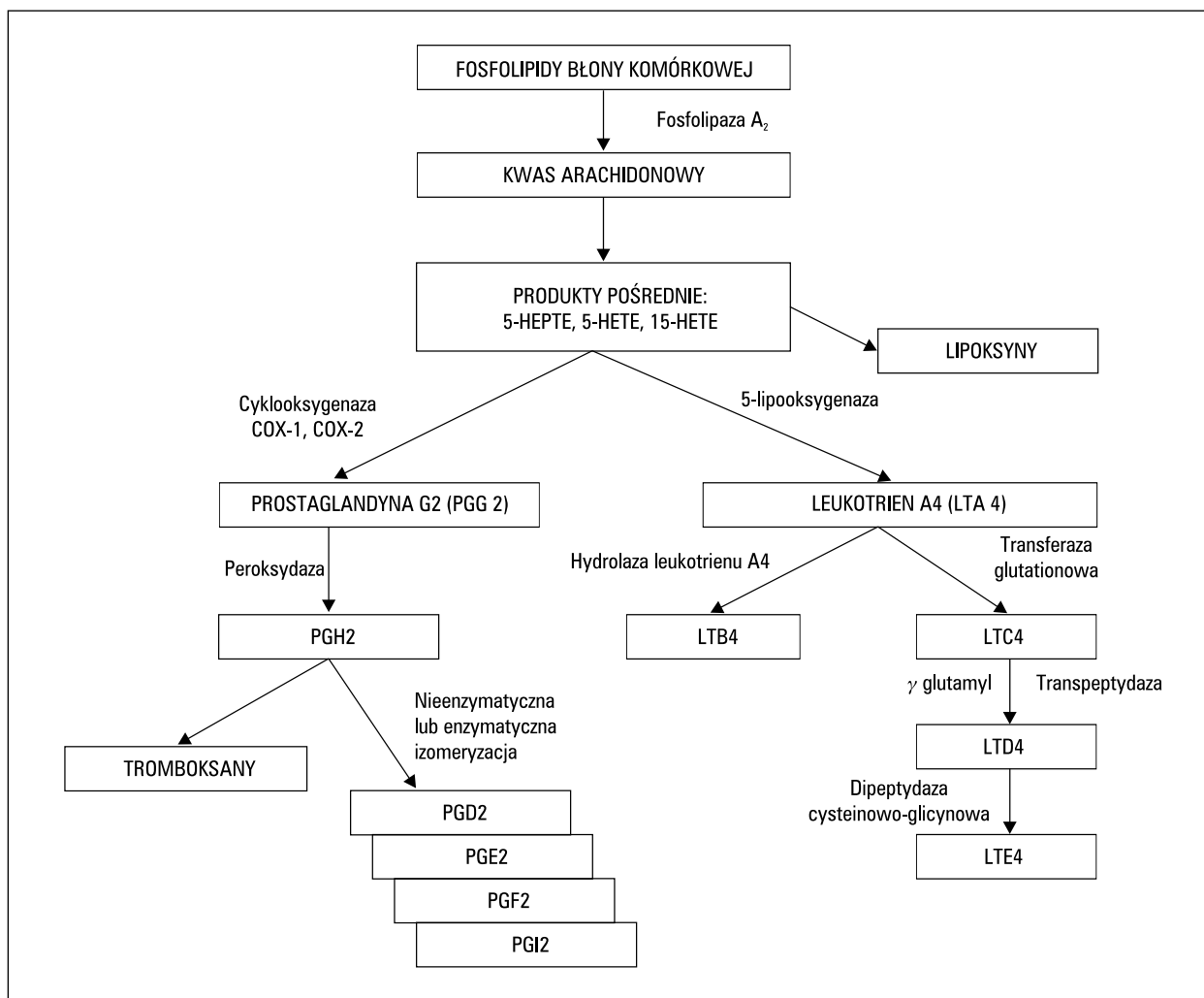
Podobny obraz kliniczny i przebieg choroby potwierdzono, obserwując grupę 352 pacjentów w Stanach Zjednoczonych [5]. Średni wiek wystąpienia objawów wynosił 34 lata, 57% badanej grupy stanowiły kobiety, częstość zapaleń zatok wynosiła średnio 5,5 epizodów rocznie.

W badaniach prowadzonych w naszym ośrodku w grupie 1006 dorosłych pacjentów z astmą oskrzelową o średniej wieku 44,6 roku nadwrażliwość na aspirynę potwierdzona próbą prowokacyjną występowała u 95 osób (9,4% badanej grupy). Natomiast 23 osoby z grupy 75 pacjentów z rozpoznaną ciężką astmą oskrzelową były nadwrażliwe na NSAIDs (30,7%). Na podstawie analizy metodą wieloczynnikowej regresji logistycznej wykazano, że nadwrażliwość na aspirynę była najistotniejszym spośród badanych czynnikiem związanym z rozwojem ciężkiej postaci astmy ($\beta = 5,79$, $p < 0,001$) [14].

Mechanizmy

Aspiryna i większość NSAIDs są silnymi inhibitorami obu izoform enzymu szlaku przemian kwasu arachidonowego — cyklooksygenazy, zarówno izoenzymu COX-1, jak i COX-2 (ryc. 2). Zgodnie z powszechnie akceptowaną hipotezą Szczeklika [15–17] u pacjentów nadwrażliwych na ASA dochodzi do zahamowania syntezy prostaglandyn z jednoczesnym wzrostem produkcji leukotrienów cysteinylowych (Cys-LT, *cysteinyl leukotrienes*) i wtórną aktywacją komórek układu immunologicznego, szczególnie eozynofików i mastocytów [18, 19]. Kluczowa dla tego zjawiska wydaje się nadmierna synteza leukotrienów i względny niedobór prostaglandyny E_2 (PGE₂, *prostaglandin E₂*). Prostaglandyna E_2 jest metabolitem kwasu arachidonowego o istotnych właściwościach przeciwzapalnych, wyrażających się między innymi hamowaniem aktywności 5-lipooksygenazy odpowiedzialnej za syntezę leukotrienów [20, 21]. Początkowo sugerowano zahamowanie syntezy PGE₂ jako jeden z możliwych mechanizmów rozwoju nadwrażliwości na ASA. W najnowszych pracach dowiedziano, że poziom PGE₂ oraz jej metabolitów nie ulega zmianie u pacjentów nadwrażliwych na ASA po prowokacji aspiryną w przeciwieństwie do osób dobrze tolerujących aspirynę [22]. U pacjentów nadwrażliwych na ASA obserwowano istotny wzrost poziomu leukotrienów, silnych mediatorów prozapalnych w popłuczynach nosowych, moczu i popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych (BAL, *bronchoalveolar lavage*) u pacjentów z astmą aspirynową po prowokacji ASA [23, 24]. Wzrost stężenia leukotrienów stwierdzono również w kondensacie powietrza wydechowego [25], choć nie zostało to potwierdzone w kolejnych pracach [26]. Leukotrieny cysteinylowe indukują skurcz mięśni gładkich prowadzący do zwężenia oskrzeli, naczyń krwionośnych. Stymulują zwiększone wydzielanie śluzu, wzrost przepuszczalności naczyń, chemotaksję i chemokinezę oraz promują wzrost komórek szpiku i nabłonka dróg oddechowych [27]. Ekspresja receptora dla Cys-LT₁ jest wyższa w drogach oddechowych pacjentów z nadwrażliwością na ASA [28, 29], z czego wynika wzrost reaktywności dróg oddechowych po podaniu leukotrienu E_4 [30].

Potwierdzeniem hipotezy Szczeklika jest również obserwacja, że pacjenci z nadwrażliwością na ASA dobrze tolerują koksyby, selektywne inhibitory izoenzymu COX-2 [31]. Hipoteza ta tłumaczy zjawiska toczące się w fazie ostrej po zażyciu ASA u pacjentów nadwrażliwych na aspirynę. Nie wiadomo jednak, co jest bezpośrednią przyczyną dys-



Rycina 2. Schemat syntezy metabolitów kwasu arachidonowego [wg 26]

Figure 2. Scheme of arachidonic acid's metabolites synthesis (based on [26])

funkcji COX-1 — czy genetycznie uwarunkowane zaburzenia struktury enzymu COX-1 [32], czy enzymu odpowiedzialnego za produkcję leukotrienów cysteinylowych — syntazy LTC₄. Nie jest również jasne, dlaczego w drogach oddechowych pacjentów unikających aspiryny i innych NSAIDs w dalszym ciągu toczy się przewlekły proces zapalny z dominacją eozynofików. Obserwacje kliniczne dowodzą, że rozwój nadwrażliwości na ASA poprzedzony jest najczęściej trwającym wiele lat procesem zapalnym w drogach oddechowych o innej etiologii. Jako bezpośrednie bodźce prowadzące do rozwoju nadwrażliwości na ASA wymieniane są infekcje wirusowe [33], bakteryjne [34], grzybicze i reakcje alergiczne. Brakuje jednak jednoznacznych dowodów potwierdzających którąś z tych hipotez.

Analizując mechanizmy przewlekłego zapalenia, Perez-Novo i wsp. [35] stwierdzili obniżoną ilość mRNA dla COX-2 i stężenia PGE₂ w tkankach

polipów nosa osób z nadwrażliwością na aspirynę w porównaniu z przewlekłym zapaleniem o innej etiologii i osobami zdrowymi. Stężenie leukotrienów cysteinylowych (LTC₄, LTD₄ i LTE₄) oraz enzymów cyklu ich przemian (mRNA dla 5-lipooksygenazy i syntazy LTC₄) były wprost proporcjonalne do nasilenia procesów zapalnych w tkankach i korelowały ze stężeniem interleukiny 5 i eozynofilowego białka kationowego (ECP, *eosinophil cationic protein*). Charakterystyczny profil chemokin i cytokin u pacjentów z nadwrażliwością na ASA obejmuje podwyższone poziomy IL-5, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), eotaksyny i chemokiny RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) [36, 37]. Czynniki wzrostu i IL-5 mogą odpowiadać za zwiększone różnicowanie się w szpiku i wydłużony czas przeżycia eozynofików poprzez

zahamowanie ich apoptozy [38]. Jednocześnie dochodzi do zwiększonej ekspresji receptorów i cząsteczek adhezyjnych [39] oraz syntezy produktów komórek tucznych [40, 41]. Proces zapalny napędza się na zasadzie wzajemnego sprzężenia zwrotnego pomimo braku ekspozycji na ASA.

Lipoksyny należą do kolejnych metabolitów kwasu arachidonowego, których rola w procesach nadwrażliwości na aspirynę jest intensywnie badana. Sanak i wsp. [42] zbadali stężenie lipoksyny A₄ (LXA₄), 15-epi-LXA₄ oraz leukotrienu C₄ (LTC₄) we krwi pacjentów nadwrażliwych i dobrze tolerujących aspirynę. Poziom LXA₄ był niższy w grupie pacjentów nadwrażliwych na ASA. W kolejnych pracach udowodniono, że lipoksyny mogą mieć właściwości przeciwzapalne u pacjentów z astmą łagodną i ciężką [43]. Zwiększoną aktywność enzymu 15-lipooksygenazy i zmniejszoną produkcję LXA₄ stwierdzono w tkankach polipów nosa pacjentów z nadwrażliwością na ASA [35]. W warunkach fizjologicznych receptor dla LXA₄ obecny jest na limfocytach T krwi obwodowej i odpowiada między innymi za hamowanie produkcji czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) przez aktywowane limfocyty [44]. Rola lipoksyn w regulacji ostrego i przewlekłego zapalenia poprzez wpływ na makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty, w tym subpopulacje limfocytów Th₁ i Th₂ oraz ich potencjalne wykorzystanie w terapii wymaga dalszych badań [45, 46].

Wśród innych wartych nadmieniienia teorii tłumaczących rozwój nadwrażliwości na ASA należy wymienić występowanie potencjalnych zmian w strukturze COX-2 pod wpływem NSAIDs lub roli swoistych receptorów dla Cys-LT (polimorfizm uwarunkowany genetycznie — patrz niżej). Niektórzy autorzy sugerują również obecność swoistych przeciwciał przeciwko aspirynie. Mechanizm ten może mieć znaczenie szczególnie w przypadku reakcji anafilaktycznych występujących u części pacjentów po zażyciu ASA.

Uwarunkowania genetyczne

Wśród genetycznych uwarunkowań rozwoju nadwrażliwości na aspirynę szczególnie wiele badań poświęcono genomowi związanym z syntezą leukotrienów, receptorem CysLT₁, polimorfizmem genów odpowiedzialnych za syntezę enzymów COX₁, COX₂, PGE₂ i tromboksanem A₂ [47]. W badaniach Sanaka i wsp. [48, 49] udowodniono, że polimorfizm C-444 genu kodującego syntazę leukotrienu C₄ (LTC₄S) był związany z rozwojem fenotypu nadwrażliwości na ASA. Wyniki te nie zostały jednak jednoznacznie potwierdzone w ba-

daniach obejmujących inne populacje [50, 51]. Analizując polimorfizm genów kluczowych dla cyklu przemian kwasu arachidonowego, stwierdzono, że pacjenci z „dzikim” genotypem ALOX5 (promotor genu dla 5-lipooksygenazy) mają większą zdolność do produkcji Cys-LT i nadreaktywność dróg oddechowych [52, 53]. Znalaziono również istotną korelację polimorfizmu promotora receptora dla Cys-LT (Cys-LT₁) z występowaniem nadwrażliwości na ASA [54]. Analizując markery głównego układu zgodności tkankowej, stwierdzono, że obecność allelu HLA-DPB1*0301 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy aspirynowej. Allel ten częściej występuje u kobiet i kojarzony jest z większą częstością rozwoju zapalenia zatok i polipów nosa oraz gorszymi parametrami wydolności układu oddechowego [55, 56]. Potwierdzono również istnienie silnej korelacji pomiędzy haplotypami HLA-DRB1*1302, DQB1*0609 i DPB1*0201 a rozwojem pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego indukowanymi przez ASA [57].

Diagnostyka

Wywiad

Wystąpienie charakterystycznych objawów po zażyciu ASA często sugeruje rozpoznanie nadwrażliwości na NSAIDs. Postawienie pewnego rozpoznania umożliwia jedynie wykonanie próby prowokacyjnej. Niekiedy powiązanie objawów z możliwą nadwrażliwością na aspirynę może być niezwykle trudne, jak w opisanym przez nas przypadku 48-letniego mężczyzny, u którego zaostrzenia astmy występowały po stosunku z żoną zażywającą NSAIDs z powodu bólów głowy [58].

W cytowanym już badaniu epidemiologicznym [6] aż 15% pacjentów nie zdawało sobie sprawy z faktu nadwrażliwości na aspirynę i inne NSAIDs. Wielu badaczy tłumaczy to brakiem rutynowego stosowania prób prowokacyjnych u osób bez jasnego wywiadu w kierunku nadwrażliwości na ASA. Nierozpoznanie nadwrażliwości na ASA może mieć istotne implikacje kliniczne. Potwierdzają to obserwacje grupy 147 pacjentów z astmą wymagających intubacji i mechanicznej wentylacji, z których 25% było nadwrażliwych na aspirynę i inne NSAIDs [59].

Próby prowokacyjne

Złotym standardem diagnostyki nadwrażliwości na aspirynę i inne NSAIDs są zaślepienie próby ekspozycji kontrolowane placebo. W zależności od drogi podania wyróżniamy prowokacje doustne, wziewne i donosowe (ryc. 3).

RODZAJE TESTÓW PROWOKACYJNYCH			
Doustne OPT (oral provocation test)	Wziewne IPT (inhaled provocation test)	Donosowe NPT (nasal provocation test)	Dospojówkowe CPT (conjunctival provocation test)
<ul style="list-style-type: none"> • Z aspiryną (objawy ze strony dróg oddechowych ocena za pomocą spirometrii + objawy ze strony innych narządów, np. skóra) • Z pokarmami (podwójnie ślepa próba kontrolowana placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> • Z aspiryną (objawy ze strony dróg oddechowych ocena za pomocą spirometrii bez objawów ze strony innych narządów) • Z alergenami wziewnymi (ocena za pomocą spirometrii) 	<ul style="list-style-type: none"> • Z aspiryną (objawy ze strony dróg oddechowych ocena za pomocą objawów klinicznych + rinometria, napływ komórek, metabolity, cytokiny) • Z alergenami wziewnymi (ocena jak wyżej) 	<ul style="list-style-type: none"> • Z alergenami wziewnymi (ocena za pomocą objawów klinicznych, badanie okulistyczne, napływ mediatorów, cytokin, komórek)

Rycina 3. Typy prowokacji stosowane w diagnostyce alergologicznej i nietolerancji ASA w zależności od drogi ekspozycji

Figure 3. Challenge tests used in diagnosis of allergic diseases and ASA hypersensitivity

Doustne próby prowokacyjne

Doustna próba prowokacyjna polega na podawaniu wzrastających dawek kwasu acetylosalicylowego doustnie aż do takiej dawki, która wywoła istotną odpowiedź kliniczną — obturację dróg oddechowych, a co za tym idzie, mierzalny spadek parametrów wentylacyjnych (najczęściej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV₁, co najmniej o 20%) w porównaniu z wartością sprzed prowokacji. Dostępnych jest kilka protokołów prowokacji różniących się między sobą czasem trwania (od 1 do 3 dni) i sumaryczną dawką podanej aspiryny (tab. 1).

Zażycie przez pacjenta dawki sumarycznej rzędu 600–650 mg aspiryny, bez wystąpienia objawów nadwrażliwości, uważane jest za negatywny wynik testu prowokacyjnego, a pacjent kwalifikowany jest jako osoba dobrze tolerującą ASA [60]. W przypadku reakcji krzyżowych celowe może być wykonanie próby prowokacyjnej z innym lekiem (np. ketoprofenem) [61, 62]. Raport Grupy Roboczej *International Association of Asthmology* (INTERASMA), której celem była standaryzacja procedur prowokacji w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę, proponuje wprowadzenie odpowiednich okresów odstawienia leków, które mogą wpływać na wynik testu prowokacyjnego (teofilina, β_2 -mimetyki doustne, wziewne, krótko- i długodzia-

łające, kromoglikany i bromek ipratropium) [63]. Zdaniem wielu autorów odstawienie podstawowych leków kontrolujących przebieg choroby (glikokortykosteroidy, leki antyleukotrienowe) u pacjenta z potencjalną nadwrażliwością na ASA wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji systemowych [20]. Kontynuacja terapii może sprzyjać wystąpieniu wyników fałszywie ujemnych w czasie testu prowokacyjnego z ASA.

Doustny test prowokacyjny ASA jest czasochłonny, a często poza objawami ze strony dolnych dróg oddechowych wywołuje także objawy ze strony nosa (blokada, wodnisty wyciek, świąd, kichanie), objawy skórne (rzadko pokrzywka, obrzęk) i bóle głowy. Istnieje również istotne ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, dlatego prowokacje doustne mogą być wykonywane wyłącznie w doświadczonych ośrodkach badawczych z pełnym zapleczem umożliwiającym natychmiastowe rozpoczęcie intensywnej terapii. Z tych powodów Grupa Robocza INTERASMA zaleca stosowanie metod prowokacji wziewnej [63]. Najnowsze wytyczne opracowane pod redakcją Niżankowskiej-Mogilnickiej ukazały się w 2007 roku [64].

Wziewne próby prowokacyjne

Wziewna (dooskrzelowa) procedura prowokacji aspiryną lizynową (Lys-ASA) została po raz

Tabela 1. Schematy doustnej prowokacji aspiryną (wg [66]). Więcej szczegółów — patrz zalecenia EAACI/GA2LEN [112]**Table 1. Oral aspirin challenges protocols (based on [66]). More information — EAACI/GA2LEN guidelines [112]**

Autor	Dawki [mg]	Odstęp czasowy	Dawka kumulacyjna [mg]
Manning	30, 60, 100, 325, 600	Co 2 godz.	1165
Dahlén	1, 10, 50, 100, 300	Co 30–40 min	461
Patriarca	1, 10, 50, 100, 500	Co 60 min	661
Chrisite	30, 60, 120, 300, 600	Co 2 godz.	1120
Picado	10, 20, 40, 80, 150, 300	Co 30 min	600
Caravaglia	30, 60, 125, 250, 500	Co 60 min	965
Niżankowska [112]	10, 17, 44, 117, 312	Co 150 min	500

pierwszy opisana w 1977 roku przez Bianco i wsp. [65]. Podstawą oceny wyniku testu jest badanie spirometryczne po wziewnym podaniu określonej dawki aspiryny lizynowej (Lys-ASA) za pomocą dozymetru i nebulizatora. Proponowany schemat zaleca podawanie wzrastających od 1 do 64 mg dawek Lys-ASA wziewnie w odstępach 30-minutowych, co odpowiada dawce 0,8–51,2 mg ASA [66]. Za wynik dodatni próby uznaje się spadek wartości FEV₁ o co najmniej 20% w porównaniu z roztworem kontrolnym. Wziewna próba prowokacyjna z ASA rzadziej, w porównaniu z prowokacją doustną, prowadzi do wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych, jednak obturacja w przypadku dodatniego wyniku próby często wymaga podania wziewnych β_2 -mimetyków, a niekiedy również glikokortykosteroidów systemowych. Prawidłowe wykonanie procedury prowokacji dooskrzelowej wymaga specjalistycznego sprzętu (dozymetrów i nebulizatorów) oraz pracowni spirometrycznej, co ogranicza dostęp do tej metody [67]. Alternatywę stanowi donosowy test prowokacyjny z Lys-ASA.

Donosowe

Pierwsze prace dotyczące oceny odpowiedzi ze strony górnych dróg oddechowych pojawiły się przy ocenie prowokacji doustnych ASA [68]. Świerczyńska i wsp. [69], obserwując grupę 23 pacjentów nadwrażliwych na ASA po doustnym teście prowokacyjnym ASA, stwierdziła u 8 z nich wyłącznie objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Zdaniem autorów objawy nosowe powinny być starannie analizowane w celu prawidłowej oceny wyniku testu prowokacyjnego z aspiryną.

Aspiryna lizynowa jest lepiej rozpuszczalna w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (40% vs. 0,3%), jej roztwór ma pH zbliżone do obojętnego, nie drażni błon śluzowych, dopuszczony jest do podawania dożylnego (Aspisol TM). Dostępność preparatów Lys-ASA umożliwiła przeprowadzenie

pierwszych badań nad donosowymi testami prowokacyjnymi [23, 70, 71]. Pawłowicz podał 7 pacjentom z potwierdzoną doustnym testem prowokacyjnym nadwrażliwością na aspirynę Lys-ASA donosowo, obserwując u wszystkich badanych co najmniej 15-procentowy spadek wartości FEV₁, u 2 pacjentów istotny (ponad 400%) wzrost oporów w górnych drogach oddechowych (NAR, *nasal airways resistance*) oraz u jednego pacjenta pokrzywkę [72]. W badaniu Milewskiego i wsp. [73] wykonano donosowe testy prowokacyjne z Lys-ASA w dawce 16 mg w przeliczeniu na ASA w grupie 41 pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na ASA. W ocenie wyników testu posłużono się skalą punktową objawów ze strony górnych dróg oddechowych w połączeniu z rinomanometrią przednią. Za dodatni wynik próby uznano ponad 40-procentowy spadek przepływu w co najmniej jednym z badanych przewodów nosowych w porównaniu z badaniem po podaniu soli fizjologicznej, przy jednoczesnym wystąpieniu objawów klinicznych w ciągu kolejnych 2–3 godzin obserwacji. Czułość i swoistość tej metody wynosiła odpowiednio 78% i 95,6% przy wysokiej wartości predykcijnej dodatniej (97,2%), jednak stosunkowo niskiej wartości predykcijnej ujemnej (78,6%). Minusem zastosowania rinomanometrii w ocenie wyniku próby był brak możliwości wykonania badania u 10 potencjalnie zakwalifikowanych do testu prowokacyjnego 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 nadwrażliwością na ASA blokada przewodów nosowych ze względu na współistnienie polipów nosa i przewlekłego zapalenia zatok jest zjawiskiem dość częstym.

Donosowe testy prowokacyjne aspiryną lizynową wydają się szczególnie wskazane w przypad-

ku pacjentów z potencjalnie niskim progiem wrażliwości na ASA, z niskimi wartościami spirometrycznymi i jednocześnie u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia reakcji uogólnionych po prowokacji.

Inne metody diagnostyczne

W przypadkach nadwrażliwości na niektóre leki w diagnostyce stosuje się punktowe testy skórne lub testy śródskórne. Metody te nie mają jednak praktycznie zastosowania w diagnostyce nadwrażliwości na ASA.

Wśród testów laboratoryjnych umożliwiającą diagnostykę w warunkach *in vitro* na szczególną uwagę zasługują test uwalniania leukotrienów, aktywacji bazofilów i niedawno zaproponowany ASPITest® (*Aspirin Sensitive Patient Identification Test*).

Test uwalniania Cys-LT z leukocytów izolowanych z krwi obwodowej (PBL, *peripheral blood leukocytes*) opiera się na wcześniejszych obserwacjach klinicznych, w których wykazano, że u pacjentów z nadwrażliwością na ASA podanie aspiryny prowadzi do wzrostu stężenia leukotrienów we krwi, moczu, BAL i popłuczynach nosowych. Po stymulacji PBL aspiryną w obecności interleukiny 3 stężenie leukotrienów oznacza się za pomocą dostępnych zestawów metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). W praktyce jednak wyniki tego testu dają rozbieżne rezultaty, osiągając maksymalnie 20–40% czułości przy dość wysokiej swoistości (100%) [74, 75].

W stosowanym w ośrodku autorów pracy teście degranulacji bazofilów (BDT, *basophil degranulation test*) [76] za dodatni wynik uznaje się degranulację komórek o ponad 30% wyższą w porównaniu z kontrolą, a zastosowanie wzrastających stężeń aspiryny (50–500 µg/ml) zwiększa czułość i swoistość tej metody. Na podobnej zasadzie opiera się test aktywacji bazofilów po stymulacji w warunkach *in vitro* ASA. Markerem aktywacji jest wzrost ekspresji CD6₃ na powierzchni badanych komórek, który można ocenić za pomocą cytofluorometrii przepływowej. Swoistość komercyjnie dostępnego testu (FlowCast, Bühlmann) wynosi 100%, wartość predykcyjna dodatnia i ujemna 100% przy niskiej czułości (rzędu 41%) [77, 78].

Do ostatnio wprowadzanych testów należy ASPITest™, który polega na oznaczeniu innego metabolitu cyklu przemian kwasu arachidonowego — kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (15HETE). Na podstawie pierwszych obserwacji wykazano, że aspiryna indukuje uwalnianie 15-HETE z komórek nabłonka izolowanego z polipów i z leukocytów krwi obwodowej pacjentów z nadwrażliwością na

ASA [79]. Inkubacja PBL uzyskanych z krwi 43 pacjentów z nadwrażliwością na ASA z 200 mikromolami ASA prowadziła do wzrostu uwalniania 15-HETE (średni wzrost 421%) w porównaniu z grupą kontrolną. Czułość i swoistość tego testu wynosi odpowiednio 83% i 82%, przy wartości predykcyjnej dodatniej 0,79, a predykcyjnej ujemnej 0,86.

Pomimo dotychczasowych badań, metody *in vitro* wymagają dalszych prób, a podstawą diagnostyki nadwrażliwości na aspirynę pozostają próby prowokacyjne.

Leczenie

Podstawą prewencji wtórnej zaostrzenia choroby u pacjenta z nadwrażliwością na ASA jest unikanie leków z grupy NSAIDs. Zdaniem wielu autorów choremu z rozpoznaną astmą aspirynową należy dać listę leków, których powinien unikać. W praktyce, w związku z gwałtownym rozwojem rynku farmaceutycznego i dużą ilością preparatów złożonych zawierających NSAIDs, lista taka stałaby się nieaktualna w ciągu kilku miesięcy. Lepszym pomysłem wydaje się wskazanie pacjentowi jednego konkretnego leku, który może bezpiecznie stosować. W przypadku konieczności zastosowania leku przeciwbólowego u większości pacjentów dobrze tolerowany jest paracetamol, stosunkowo słaby inhibitor enzymu COX, w dawce do 1000 mg [80]. Przy podaniu wyższej dawki wzrasta ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych u pacjentów nadwrażliwych na ASA. Ryzyko to wynosi zdaniem różnych autorów od kilku do 30% i jest wprost proporcjonalne do dawki leku [81, 82]. Celowe może być wykonanie doustnej próby prowokacyjnej z paracetamolem w warunkach ambulatoryjnych [83]. Należy również pamiętać o możliwości istnienia nadwrażliwości na paracetamol wynikającej z innych niż zahamowanie COX mechanizmów [84]. W razie silniejszych dolegliwości bólowych najczęściej zalecany jest tramadol i leki narkotyczne, choć również w tych przypadkach należy pamiętać o sporadycznie występujących reakcjach nadwrażliwości na preparaty z tych grup [85]. W przypadku konieczności zastosowania leków o właściwościach przeciwzapalnych stosowane są nimesulid i meloxicam, które bardziej hamują izoenzym COX-2, lecz w wyższych dawkach ujawnia się również ich wpływ na COX-1 [86]. Przełomem w terapii wydawało się wprowadzenie koksylów — wysoce selektywnych inhibitorów COX-2: celekoksylu i rofekoksylu. Wiele badań sugerowało, że leki te mogą być bezpiecznie stosowane w grupie pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę. Stevenson i Simon [87] w grupie

60 pacjentów nadwrażliwych na aspirynę (średnia dawka ASA wywołująca objawy w czasie provokacji doustnej wynosiła 61 mg) zastosowali rofekoksyb w dawce 25 mg, nie wywołując jakichkolwiek objawów nadwrażliwości. Ryzyko wystąpienia objawów nadwrażliwości po zastosowaniu tych leków przez pacjentów z nadwrażliwością na ASA szacowano na 0–0,05% [88–90]. Po wprowadzeniu tych leków na rynek zaobserwowano jednak wzrost ryzyka wystąpienia incydentów sercowych u pacjentów stosujących kokszyby, a rofekoksyb został wycofany ze sprzedaży [91, 92]. Należy podkreślić, że nie była to wyselekcjonowana grupa pacjentów nietolerujących ASA lecz chorzy ze wskazaniami do terapii NSAIDs (najczęściej z powodu chorób reumatycznych i zwyrodnieniowych). Johnsen i wsp. [93], analizując 10280 przypadków hospitalizacji w Danii z powodu zawału mięśnia sercowego, oszacowali względne ryzyko wystąpienia zawału na 1,8 w grupie osób stosujących rofekoksyb w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki badań populacyjnych sugerują, że zjawisko to nie jest charakterystyczne wyłącznie dla rofekoksybu, lecz dla całej klasy omawianych leków. Wśród mechanizmów odpowiedzialnych za to niepokojące zjawisko wymienia się zachwianie równowagi pomiędzy produkcją prostacykliny a tromboksanu w śródbłonku naczyń. Wysoce selektywne inhibitory COX-2 zmniejszają produkcję i wydalanie z moczem prostacykliny, ale nie tromboksanu A_2 [94].

Pomimo unikania aspiryny lub zastosowania wysoce selektywnych inhibitorów COX-2 przewlekły proces zapalny toczy się nadal w górnych i dolnych drogach oddechowych pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę. Tak jak wspomniano, przebieg kliniczny i stopień ciężkości choroby, między innymi astmy aspirynowej oraz zapalenia zatok, są w przypadku nadwrażliwości na ASA zwykle relatywnie cięższe w porównaniu z astmą o innej etiologii, na przykład alergicznej. Podstawą leczenia chorych na astmę z nadwrażliwością na ASA są takie same grupy preparatów jak w przypadku astmy o innej etiologii, przy czym ze względu na większe nasilenie procesów zapalnych wymagane są zwykle wyższe dawki leków. Przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów w postaci doustnej może być niezbędne w niektórych ciężkich przypadkach astmy, szczególnie często u pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę i inne NSAIDs. Pacjenci wymagający wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych powinni być bezwzględnie pod opieką specjalistycznej poradni chorób płuc i poradni alergologicznej. W przypadku wskazań do podania glikokortykosteroidów systemowych należy pamiętać, że u pacjentów z astmą aspi-

rynową często występuje nadwrażliwość na półbursztyniany. Zastosowanie półbursztynianu lub bursztynianu w stanie astmatycznym u takiego pacjenta może powodować paradoksalne nasilenie dolegliwości. Wskazane jest stosowanie innych preparatów, na przykład Fenicortu. Zasady terapii, dobór preparatu i dawki, schemat postępowania w przypadku zaostrzenia AIA powinny być zgodne z zaleceniami międzynarodowych grup ekspertów [95].

Wiele prac poświęcono zastosowaniu leków antyleukotrienowych w AIA. W Polsce spośród preparatów tej grupy dostępne są Montelukast i Zafirlukast, a ich mechanizm działania opiera się na blokowaniu receptora Cys-LT₁. Leki te są zalecane przez *Global Initiative for Asthma* (GINA) jako leki dodatkowe w postaciach łagodnych, umiarkowanych lub ciężkich astmy przewlekłej, w których glikokortykosteroidy wziewne nie zapewniają dobrej kontroli choroby [27]. Niektórzy klinicyści uważają, że leki te mogą być stosowane jako podstawowa terapia przeciwzapalna u pacjentów, którzy odmawiają przyjmowania glikokortykosteroidów wziewnych. Dodanie leków antyleukotrienowych do terapii astmy często umożliwia redukcję dawki stosowanych kortykosteroidów. Leki te okazały się szczególnie skuteczne w terapii pacjentów z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Dahlén i wsp. [31] zbadali grupę 80 chorych cierpiących na astmę i nietolerancję NSAIDs. Dołączenie do terapii Montelukastu w dawce 10 mg raz dziennie znacznie poprawiło kontrolę objawów i umożliwiło zredukowanie dawki podawanych steroidów. Zaobserwowano wzrost wskaźnika FEV₁, zmniejszyła się liczba zaostrzeń choroby i zużycie β_2 -mimetyków. W innych badaniach Dahléna i wsp. udowodniono, że dodanie zileutonu — inhibitora 5-lipooksygenazy, leku niezarejestrowanego w Polsce — do dotychczasowej terapii astmy wiązało się ze zmniejszeniem nasilenia objawów oraz poprawą wskaźników spirometrycznych (FEV₁ i PEF) w grupie pacjentów z nadwrażliwością na ASA [96]. Chorym powrócił również zmysł węchu i zmniejszył się wodnisty wyciek z nosa. Badając wpływ Montelukastu w jednorazowej dawce 10 mg podanej przed próbą wysiłkową w grupie astmatyków z nadwrażliwością na ASA i bez nadwrażliwości wykazano korzystny wpływ leku na parametry wydolności układu oddechowego w obu badanych grupach [97].

W przypadku przewlekłego zapalenia zatok podstawą leczenia są miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, leki antyleukotrienowe [98], antybiotyki w okresach zaostrzeń infekcyjnych oraz inne leki objawowe. Wykazano, że Montelukast w dawce 10 mg/d. w ciągu 4 tygodni leczenia popra-

wia parametry drożności przewodów nosowych i zmniejsza reakcję na donosową prowokację ASA w grupie pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę [99]. Nawracające polipy nosa i zatok mogą wymagać zastosowania zabiegów operacyjnych, a prawidłowo przeprowadzony zabieg często wiąże się z poprawą kontroli astmy [100].

Wśród stosowanych metod leczenia w przypadku nadwrażliwości na aspirynę należy wymienić również desensytyzację. Schemat leczenia polega na podaniu wzrastających dawek ASA, wywołaniu tolerancji aspiryny, a następnie kontynuacji leczenia maksymalną dawką ASA [101]. U części pacjentów desensytyzacja prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów przewlekłego zapalenia nosa i zatok obocznych [102–104]. Wydaje się nieskuteczna w leczeniu przewlekłej pokrzywki u pacjentów nadwrażliwych na ASA [105], choć badania dotyczące tego zagadnienia dają rozbieżne wyniki [106]. Stosowane są również schematy podania aspiryny lizynowej donosowo. W tej metodzie obserwuje się zmniejszenie objawów ze strony nosa, ustąpienie „blokady” nosa oraz poprawę węchu [107]. Niektórzy autorzy sugerują, że metoda ta ze względu na zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego, co udowodniono w badaniach histopatologicznych, może być skuteczna w prewencji nawrotów polipów nosa [108]. Desensytyzacja jest szczególnie wskazana w przypadku istnienia kardiologicznych wskazań do podania ASA w grupie pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę. Obecnie istnieją dobrze tolerowane leki alternatywne [109, 110]. Desensytyzacja ASA wymaga dobrej współpracy z pacjentem, gdyż do kontynuacji leczenia niezbędne jest codzienne przyjmowanie dawek ASA. Kilkundniowa przerwa prowadzi najczęściej do nawrotu nadwrażliwości. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wywołanie stanu tolerancji na ASA prowadzi jednocześnie do dobrej tolerancji innych krzyżowo reagujących NSAIDs [111].

Pacjentom z nadwrażliwością na ASA proponuje się niekiedy ograniczenie w diecie produktów zawierających konserwanty (benzoesan sodu) oraz barwniki spożywcze.

Podsumowanie

Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę i inne NSAIDs jest złożoną jednostką chorobową. Ze względu na złożoną diagnostykę, stosunkowo ciężki przebieg choroby, konieczność indywidualizacji terapii i stosowania wysokich dawek leków, często niezbędną współpracę z laryngologiem, pacjenci z podejrzeniem nadwrażliwości na aspirynę powinni być kierowani pod opiekę referencyjnych ośrodków specjalistycznych.

Piśmiennictwo

1. Widal M.F., Abrami P., Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med.* 1922; 30: 189–192.
2. Samter M., Beers R.F. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Int. Med.* 1968; 68: 975–983.
3. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidt M., Rożniecki J. Urticaria/angioedema-type sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diagnostic value of anamnesis and challenge test with acetylsalicylic acid. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2: 191–195.
4. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidt M., Rożniecki J. Aspirin-induced urticaria — a clinical study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2: 39–42.
5. Pilar Berges-Gimeno M., Simon R.A., Stevenson D.D. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 474–478.
6. Szczeklik A., Niżankowska E., Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 432–436.
7. Kowalski M.L. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000; 55 (supl. 2): S84–S86.
8. Brost H., Ott H., Pfannenstiel T. i wsp. Aspirin intolerance in boy with primary ciliary dyskinesia. *Allergy* 2003; 58: 160.
9. Kupczyk M., Kupryś I., Górski P., Kuna P. Long-term deterioration of lung function in asthmatic outpatients. *Respiration* 2004; 71: 233–240.
10. Mascia K., Haselkorn T., Deniz Y.M. i wsp. Aspirin hypersensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult to treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 970–975.
11. Settignano G.A., Chafee F.H., Klein D.E. Aspirin intolerance. A prospective study in an atopic and normal population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1974; 53: 200–204.
12. Hedman J., Kaprio J., Poussa T., Nieminen M.M. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28: 717–722.
13. Kasper L., Sladek K., Duplaga M. i wsp. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58: 1064–1066.
14. Kupczyk M., Kupryś I., Górski P., Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with the development of severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 453–458.
15. Szczeklik A., Gryglewski R.J., Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesic to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975; 1: 67–69.
16. Szczeklik A., Nelson H.S. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 5–13.
17. Picado C. Aspirin-intolerant asthma: role of cyclo-oxygenase enzymes. *Allergy* 2002; 57: 58–60.
18. Szczeklik A., Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 913–921.
19. Szczeklik A., Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 339–342.
20. Kowalski M.L., Makowska J.S. Aspirin-exacerbated respiratory disease. An update on diagnosis and management. *Allergy Clin. Immunol. Int.* — *J. World Allergy Org.* 2006; 18: 140–149.
21. Szczeklik A. Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1995; 345: 1056.
22. Mastalerz M., Sanak M., Gawlewicz-Mroccka A. i wsp. Prostaglandin E2 systemic production in patients with asthma with and without aspirin hypersensitivity. *Thorax* 2008; 63: 27–34.
23. Picado C., Ramis L., 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.
24. Sladek K., Dworski R., Soja J. i wsp. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 940–946.
25. Antczak A., Montuschi P., Kharintonov S. i wsp. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 166: 301–306.
26. Sanak M., Kielbasa B., Bochenek G. i wsp. Exhaled eicosanoids following oral aspirin challenge in asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1899–1904.
27. Kupczyk M., Kuna P. Rola leukotrienów w zapaleniu i leki przeciwleukotrienowe. *Pol. Merk. Lek.* 1999; 39: 85–93.

28. Sousa A.R., Parikh A., Scadding G. i wsp. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin sensitive rhinosinusitis. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 193–199.
29. Corrigan C., Mallett K., Ying S. i wsp. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT(1) and cysLT(2) in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 316–322.
30. Arm J.P., O'Hickey S.P., Spur B.W. i wsp. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 148–153.
31. Dahlén S.E., Malmstrom K., Nizankowska E. i wsp. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 9–14.
32. Mullol J., Fernandez-Morata J.C., Roca-Ferrer M.S. i wsp. Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression is abnormally regulated in human nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 824–830.
33. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin. Allergy* 1988; 18: 15–20.
34. Perez-Novo C.A., Kowalski M.L., Kuna P. i wsp. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004; 133: 255–260.
35. Perez-Novo C.A., Watelet J.B., Claeys C. i wsp. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic sinusitis with and without nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 1189–1196.
36. Mastalerz L., Sanak M., Szczeklik A. Serum interleukin-5 in aspirin-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1036–1040.
37. Pods R., Ross D., van Hulst i wsp. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003; 58: 1165–1170.
38. Kowalski M.L., Grzegorzczak J., Pawliczak R. i wsp. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 493–500.
39. Kupczyk M., Kuprys I., Danilewicz M. i wsp. Adhesion molecules and their ligands in nasal polyps of aspirin-hypersensitive patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 105–111.
40. Kowalski M.L., Lewandowska-Polak A., Woźniak J. i wsp. Inhibition of mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy* 2005; 60: 80–85.
41. Kowalski M.L., Lewandowska-Polak A., Woźniak J. i wsp. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 2005; 60: 631–637.
42. Sanak M., Levy B.D., Clish C.B. i wsp. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 44–49.
43. Bonnans C., Vachier I., Chavis C. i wsp. Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1531–1535.
44. Ariel A., Chiang N., Arita M. i wsp. Aspirin-triggered lipoxin A4 and B4 analogs block extracellular signal-regulated kinase-dependent TNF- α secretion from human T cells. *J. Immunol.* 2003; 170: 6266–6272.
45. Parkinson J.F. Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of anti-inflammatory functions and new concepts in immunomodulation. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2006; 5: 91–106.
46. Romano M. Lipid mediators: lipoxin and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2006; 5: 81–90.
47. Park H.S., Hur G.Y., Kim Sh. i wsp. Genetic mechanisms of aspirin hypersensitivity. *Allergy Clin. Immunol. Int. — J. World Allergy Org.* 2006; 18: 150–153.
48. Sanak M., Simon H.U., Szczeklik A. Leukotrien C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600.
49. Sanak M., Pierzchalska M., Bazan-Socha S. i wsp. Enhanced expression of leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23: 290–296.
50. Van Sambeek R., Stevenson D.D., Baldasaro M. i wsp. 5'flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase does not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 72–76.
51. Kawagishi Y., Mita H., Taniguchi M. i wsp. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 936–942.
52. In K.H., Asano K., Beier D. i wsp. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1130–1137.
53. Kim S.H., Bae J.S., Suh C.H. i wsp. Polymorphism of tandem repeat in promoter of 5-lipoxygenase in ASA-intolerant asthma: a positive association with airway hyperresponsiveness. *Allergy* 2005; 60: 760–765.
54. Kim S.H., Oh J.M., Kim Y.S. i wsp. Cysteinyl leukotriene receptor 1 promoter polymorphism is associated with aspirin-intolerant asthma in males. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 433–439.
55. Dekker J.W., Nizankowska E., Schmitz-Schuman M. i wsp. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 574–577.
56. Choi J.H., Lee K.W., Oh H.B. i wsp. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in a Korean population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 562–564.
57. Kim S.H., Choi J.H., Lee K.W. i wsp. The HLA-DRB1*1302–DQB1*0609–DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 339–344.
58. Kuna P., Kupczyk M., Bocheńska-Marciniak M. Severe asthma attacks after sexual intercourse. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 344–345.
59. Marquette C.H., Saulnier F., Leroy O. i wsp. Long-term prognosis for near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 76–81.
60. Dahlen B., Zetterstrom D. Comparison of bronchial and peroral provocation with aspirin in aspirin sensitive asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 527–534.
61. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35: 713–716.
62. Asero R. Use of ketoprofen oral challenges to detect cross-reactors among patients with a history of aspirin-induced urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 187–189.
63. Melillo G., Balzano G., Bianco S. i wsp. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-Induced Asthma. *Allergy* 2001; 56: 899–911.
64. Nizankowska-Mogilnicka E., Bochenek G., Mastalerz L. i wsp. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111–1118.
65. Bianco S., Robuschi M., Petrigli G. Aspirin-induced tolerance in aspirin induced asthma detected by a new challenge IRCS *J. Med. Sci.* 1977; 5: 129.
66. Melillo G., Padovano A., Cocco G. i wsp. Dosimeter inhalation test with lysine acetylsalicylate for the detection of aspirin-induced asthma. *Ann. Allergy* 1993; 71: 61–63.
67. Dahlen B., Melillo G. Inhalation challenge in ASA-induced asthma. *Respir. Med.* 1998; 92: 378–384.
68. 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.
69. Świerczyńska M., Nizankowska-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.
70. Ortolani C., Mirdu C., Fontana A. i wsp. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann. Allergy* 1987; 59: 106–112.
71. Schapowal A., Schmitz-Schuman M., Szczeklik A. i wsp. Lysine-aspirin nasal provocation and anterior rhinomanometry for the diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *Atemw Lungenkrkl* 1990; 16 (supl.) 1: S1–S5.
72. Pawłowicz A., Williams W.R., Davies B.H. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46: 405–409.
73. Milewski M., Mastalerz L., Nizankowska E. i wsp. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin sensitive asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 581–586.
74. Pierzchalska M., Mastalerz M., Sanak L. i wsp. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leukocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *J. Clin. Exp. Allergy* 2000; 30: 1785–1791.
75. Celik G., Bavbek S., Misirligil Z. i wsp. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prosta-

- glandin E(2) on this release from periferal blood leukocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1615–1622.
76. Kupryś I., Kurowski M., Kuzmińska B. i wsp. Test degranulacji bazofilów w diagnostyce nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Pol. Merk. Lek.* 2005; 18: 540–543.
 77. Gamboa P., Sanz M.L., Caballero M.R. i wsp. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is usefull for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 1448–1457.
 78. Sanz M.L., Gamboa P. de Weck A.L. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int. Archives Allergy Immunol.* 2005; 136: 58–72.
 79. Kowalski M.L., Ptasńska A., Jędrzejczak M. i wsp. Aspirin-triggered 15-HETE generation in peripheral blood leukocytes is a specific and sensitive Aspirin-Sensitive Patients Identification Test (ASPIITest). *Allergy* 2005; 60: 1139–1145.
 80. Settignano R.A., Stevenson D.D. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 26–33.
 81. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82: 554–558.
 82. Pastorello E.A., Zara C., Riario-Sforza G.G. i wsp. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1998; 53: 880–884.
 83. Ispano A., Fontana A., Scibilia J. i wsp. Oral challenge with alternative nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol in patients intolerant to these agents. *Drugs* 1993; 46 (supl. 1): 253–256.
 84. Vidal C., Perez-Carral C., Gonzales-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997; 79: 320–321.
 85. Asero R. Chronic urticaria with multiple NSAID intolerance: is tramadol always a safe alternative analgesic? *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2003; 13: 56–59.
 86. Kosnik M., Music E., Matjaz F. i wsp. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998; 53: 1231–1233.
 87. Stevenson D.D., Simon R.A. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 47–51.
 88. Yoshida S., Ishizaki Y., Onuma K. i wsp. Selective cyclooxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 12030–1234.
 89. Dahlen B., Szczeklik A., Murray J.J. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 142.
 90. Szczeklik A., Niżankowska E., Bochenek G. i wsp. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 219–225.
 91. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. i wsp. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1081–1091.
 92. Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. i wsp. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2006; 104: 518–526.
 93. Johnsen S.P., Larsson H., Tarone R.E. i wsp. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 978–984.
 94. Mitchell J.A., Warner T.D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006; 5: 75–86.
 95. GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines. Dostęp on-line: www.ginasthma.com
 96. Dahlen B., Niżankowska E., Szczeklik A. i wsp. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1187–1194.
 97. Mastalerz L., Gawlewicz-Mroccka A., Niżankowska E. i wsp. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32: 1360–1365.
 98. Ragab S., Parikh A., Darby Y.C. i wsp. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1385–1391.
 99. Micheletto C., Tognella S., Visconti M. i wsp. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004; 59: 289–294.
 100. Dunlop G., Scadding G.K., Lund V.J. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: Management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyps and asthma. *Am. J. Rhinol.* 1999; 13: 261–265.
 101. Pfaar O., Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 6: 161–166.
 102. Stevenson D.D. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24: 159–168.
 103. Berges-Gimeno M.P., Simon R.A., Stevenson D.D. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90: 338–341.
 104. Berges-Gimeno M.P., Simon R.A., Stevenson D.D. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 180–186.
 105. Simon R.A. Prevention and treatment of reactions to NSAIDs. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2003; 24: 189–198.
 106. Wong J.T., Nagy C.S., Krinzman S.J. i wsp. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 997–1001.
 107. Stevenson D.D., Hankammer M.A., Mathison D.A. i wsp. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98: 751–758.
 108. Lee J.Y., Simon R.A. Does it make sense to „desens”? Aspirin desensitization in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006; 6: 183–184.
 109. Silberman S., Neukirch-Stoop C., Steg P.G. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 509–510.
 110. Gollapudi R.R., Teirstein P.S., Stevenson D.D., Simon R.A. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA.* 2004; 292: 3017–3023.
 111. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Rożniecki J. i wsp. Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171–178.
 112. Niżankowska E., Bestyńska-Knupel A., Ćmiel A., Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur. Resp. J.* 2000; 15: 863–869.