metadata, citation and similar papers at core.ac.uk

brought to yo

provided by Jagiellonian Univ

Standardy wykonywania donosowych prób prowokacyjnych

Standards of nasal provocation tests

Bolesław Samoliński[1,2], Piotr Rapiejko[3], Edyta Krzych-Fałta[1,2], Tomasz Gotlib[1,4], Andrzej Emeryk[5], Krzysztof Buczyłko[6], Marta Chełmińska[7,8], Konrad Chełmiński[8], Marek Niedoszytko[7], Monika Świerczyńska-Kępa[9], Maciej Kupczyk[10], Adam Sybilski[11], Henryk Mazurek[12,13], Radosław Gawlik[14], Marek Modrzyński[15], Ewa Niżankowska-Mogilnicka[9], Piotr Kuna[10], Andrzej Szczeklik[16], Cezary Pałczyński[17]

[1]Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński
[2]Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński
[3]Klinika Otolaryngologiczna Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MON, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz
[4]Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk
[5]Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej, Dziecięcy Szpital Kliniczny im. prof. Antoniego Gębali w Lublinie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk
[6]Zakład Alergologii i Rehabilitacji Oddechowej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Buczyłko
[7]Klinika Alergologii Katedry Pulmonologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem
[8]Centrum Dermatologiczno-Alergologiczne „Derm-Al" w Sopocie, kierownik Centrum: dr n. med. Barbara Sarankiewicz-Konopka
[9]Klinika Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka
[10]Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna
[11]Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału: dr n. med. Adam Sybilski
[12]Klinika Pneumonologii i Mukowiscydozy, Odział Terenowy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce-Zdroju, kierownik: dr hab. n. med. Henryk Mazurek
[13]Instytut Zdrowia Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Nowym Sączu, kierownik Instytutu: dr hab. n. med. Ryszard Gajosz
[14]Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Barbara Rogala
[15]Poradnia Alergologiczna NZOZ Euromedica-Spec w Grudziądzu, kierownik Poradni: dr n. med. Marek Modrzyński
[16]Klinika Alergii i Immunologii II Katedry Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik
[17]Klinika Chorób Zawodowych oraz Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dr. med. J. Nofera w Łodzi, kierownik Kliniki i Ośrodka: prof. dr hab. n. med. Cezary Pałczyński

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 149–161

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński, Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, e-mail: boleslaw.samolinski@wum.edu.pl

Streszczenie

Donosowa próba prowokacyjna jest istotnym badaniem w diagnostyce alergii. Polega na odtworzeniu reakcji błony śluzowej nosa na podaną na jej powierzchnię substancję. Rozróżnia się próby donosowe swoiste (alergenowe – DPPA) i nieswoiste. W próbach alergenowych wynik próby wiąże się z mechanizmem odpowiedzi immunologicznej i mediatorowej, dając w obrazie klinicznym świąd nosa, kichanie, surowiczą wydzielinę oraz obrzęk błony śluzowej. W późnej fazie reakcji obserwuje się obrzęk nabłonka nosa i nacieki komórek eozynofilowych. Standard DPPA przewiduje ocenę stanu chorego przez lekarza i samoocenę chorego przed próbą i po próbie prowokacyjnej. Można także mierzyć mediatory i poszczególne parametry odpowiedzi immunologicznej. Zaleca się zastosowanie obiektywnej techniki do ostatecznej oceny DPPA. W publikacji przedstawiono również wskazania i przeciwwskazania oraz zasady bezpieczeństwa donosowych prób prowokacyjnych, a także standard postępowania w próbie z kwasem acetylosalicylowym oraz w badaniach chorób zawodowych.

Słowa kluczowe: donosowa próba prowokacyjna, diagnostyka alergii, test z kwasem acetylosalicylowym.

Abstract

The nasal allergen provocation test (NAPT) plays an important role in diagnosis of allergy. It is based on the natural reaction of the nasal mucosa after application of tested substances on their surface. Nasal challenges are divided into specific (allergenic) and non-specific. Typical clinical symptoms depend on the immunological reaction: sneezing, itching, rhinorrhea and nasal blockage. Eosinophilic mucosal infiltration is observed in the late phase reaction. Typically the result of nasal challenge should be assessed by the physician and patient. The immunological reaction, especially the level of particular allergenic mediators, could also be investigated. Some objective methods for final assessment of the results are recommended. There is some information about non-specific nasal provocation with aspirin and occupational diseases in the paper.

Key words: nasal provocation test, diagnosis of allergy, aspirin test.

Definicja

Donosowa próba prowokacyjna (DPP) jest metodą diagnostyczną polegającą na podaniu substancji testującej na nabłonek przestrzeni wewnątrznosowej w celu obserwacji reakcji błony śluzowej górnych dróg oddechowych.

Klasyfikacja

Donosowe próby prowokacyjne dzieli się na swoiste i nieswoiste.

Swoista donosowa próba prowokacyjna

Swoista donosowa próba prowokacyjna (zwana powszechnie donosową próbą prowokacyjną alergenową, w skrócie DPPA) ma na celu sprawdzenie reakcji układu immunologicznego na substancję o charakterze antygenowym, zwaną alergenem. Prowadzi do odtworzenia odpowiedzi górnych dróg oddechowych na naturalną ekspozycję na alergeny. Dodatni wynik swoistej donosowej próby prowokacyjnej może być IgE-zależny lub komórkowy eozynofilowy.

Nieswoista próba prowokacyjna

Nieswoista próba prowokacyjna polega na zastosowaniu substancji lub czynników wpływających na nabłonek nosa bez angażowania układu immunologicznego. Zwykle ma charakter mediatorowy, prowadzi do odpowiedzi ze strony układu współczulnego, przywspółczulnego, czuciowego oraz receptorów obecnych w nabłonku nosa, m.in. histaminowych, leukotrienowych, prostaglandynowych [1, 2].

Donosowa próba prowokacyjna alergenowa (podanie alergenu na błonę śluzową nosa)

Mechanizm

Poprzez układ prezentujący antygen (*antigen presenting cell* – APC) alergen jest prezentowany limfocytom Th2, dzięki czemu dochodzi do uwolnienia:

a) interleukin 4 i 13 (IL-4 i IL-13), stymulujących limfocyty B do produkcji immunoglobuliny E (IgE) oraz
b) cytokin mobilizujących komórkę eozynofilową do migracji w śluzówce i warstwie podśluzowej.

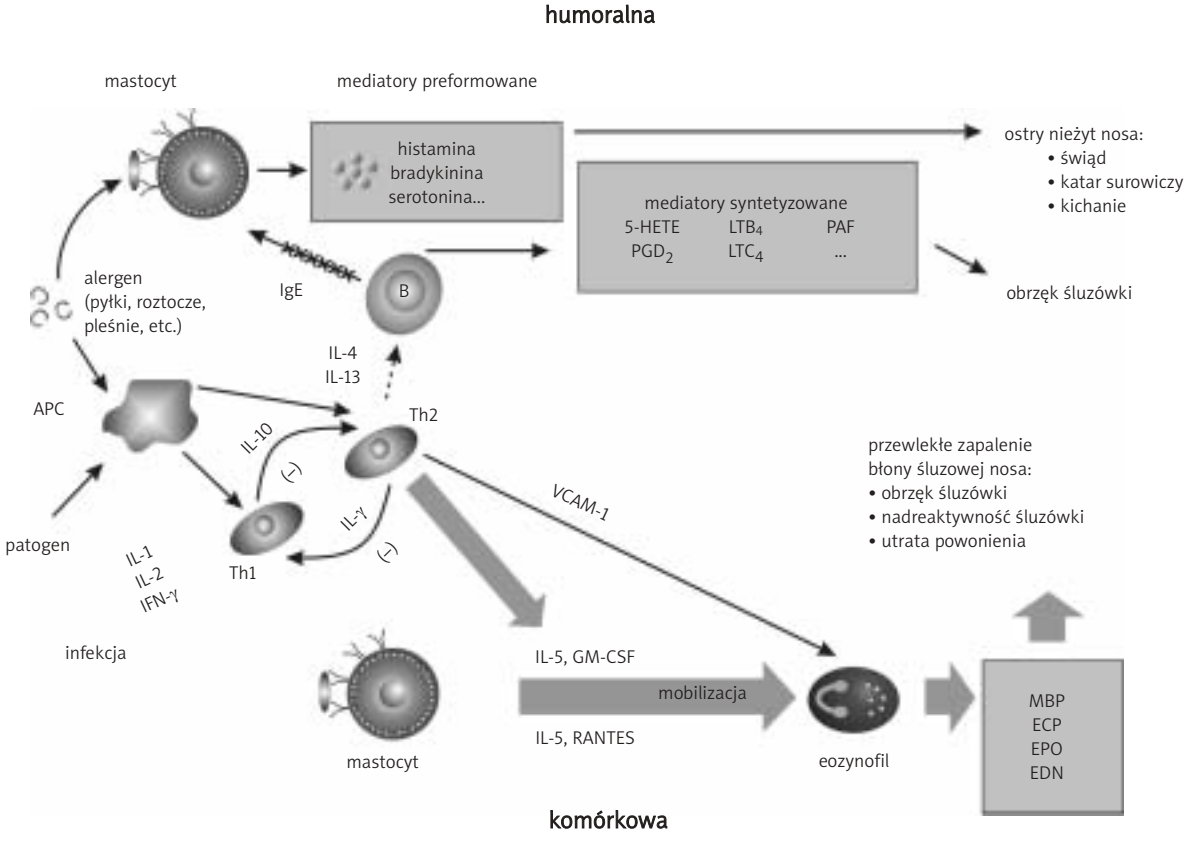
W pierwszym zjawisku połączenie alergenu ze swoistym przeciwciałem IgE opłaszczającym mastocyt w tkance efektorowej, tj. nabłonku nosa, w ciągu sekund prowadzi do uwolnienia mediatorów preformowanych (kinin, tryptaz). Najważniejszą rolę odgrywa wśród nich histamina, która – łącząc się z receptorem H1 – odpowiada za wystąpienie tzw. objawów histaminozależnych: świądu, kichania i surowiczej wydzieliny nosowej. Powyższe objawy pojawiają się gwałtownie, w ciągu 1–3 min po swoistej prowokacji alergenowej.

Jednocześnie rozpoczyna się synteza następnych mediatorów reakcji alergicznej, wydzielanych przez mastocyty, tj. produktów przemiany fosfolipidów błon komórkowych: czynnika aktywującego płytki krwi (*platelet-activating factor* – PAF) i powstałych z kwasu arachidonowego,

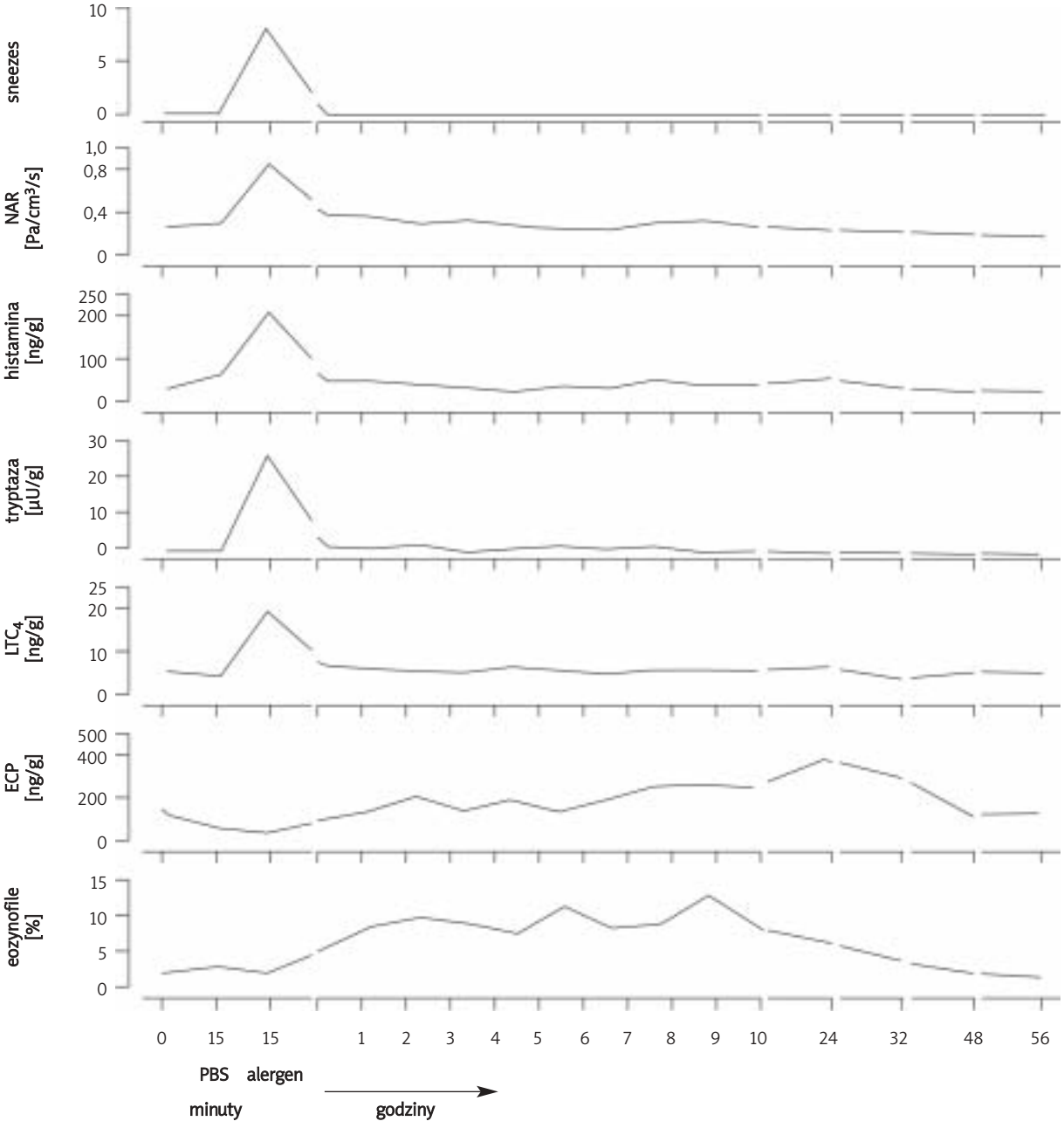
kwasu hydroksyeikozotetraenolowego (*hydroxyeicosatetraenoic acid* – HETE), kwasu hydroperoksyeikozotetraenolowego (*hydroperoxyeicosatetraenoic acid* – HPETE), leukotrienów C_4, D_4 (LTC_4, LTD_4), prostaglandyn D_2, I_2 (PGD_2, PGI_2) oraz neuromediatora – substancji P. Prawdopodobnie odpowiadają one za obrzęk błony śluzowej nosa, klinicznie obserwowany jako występująca w 10.–15. min od prowokacji blokada przewodów nosowych. Czas jej trwania wynosi zwykle 30 min. Leukotrieny LTC_4 i LTD_4 oraz pobudzenie receptorów muskarynowych w układzie przywspółczulnym wzmagają również sekrecję gruczołów błony śluzowej nosa, objawiającą się jako surowiczy katar.

W przypadku drugiego zjawiska, oprócz mediatorów preformowanych i syntetyzowanych podczas reakcji atopowej, dochodzi do uwalniania przez mastocyty, limfocytów Th2, bazofili i komórek epitelialnych cytokin i chemokin: IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte macrophage – colony stimulating factor* – GM-CSF), chemokiny β syntetyzowanej przez limfocyty T (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* – RANTES) itd., które odpowiadają za podtrzymanie alergicznego procesu zapalnego. Dzięki nim odbywa się rekrutacja granulocytów kwasochłonnych odpowiedzialnych za późną fazę reakcji alergicznej, w konsekwencji czego stwierdza się ich znaczne nagromadzenie w warstwie podśluzowej. Eozynofile poprzez działanie toksycznych silnie zasadowych białek (*major basic protein* – MBP) i białek kationowych eozynofilów (*eosinophil cationic protein* – ECP) niszczą komórki epitelialne, błonę podstawną, zakończenia nerwowe odpowiedzialne za napięcie naczyń krwionośnych, doprowadzając do przesięku, zwiększenia zastoju w naczyniach pojemnościowych, a więc obrzęku błony śluzowej nosa. Ponownie pojawia się blokada przewodów nosowych. Towarzyszy jej także nadreaktywność błony śluzowej i utrata powonienia. Ten stan ma charakter chroniczny, utrzymuje się znacznie dłużej, często nawet do 48 godz. po kontakcie z alergenem. Zaliczany jest do nadwrażliwości typu późnego, komórkowego.

Przedstawiona powyżej odpowiedź swoista na alergen jest skutkiem pobudzenia limfocytów Th2, które wykazują większą aktywność niż limfocyty Th1. Z kolei limfocyty T-regulatorowe, wydzielając IL-10 i transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF-β), odpowiadają za równowagę między oboma układami limfocytarnymi. Limfocyty Th1 wpływają hamująco na limfocyty Th2, dzięki wydzielaniu interferonu γ (INF-γ) (ryc. 1., 2.).



Ryc. 1. Zmodyfikowany mechanizm reakcji alergicznej wg Durham



Ryc. 2. Rozkład mediatorów wg Wanga

Z przedstawionego schematu odpowiedzi na prowokację alergenem wynikają następujące praktyczne wnioski dotyczące DPPA:

1) wczesna faza DPPA może być oceniana na podstawie objawów występujących w ciągu pierwszych 15 min po prowokacji, takich jak: świąd nosa, napady kichania, surowiczej wydzieliny oraz obrzęku błony śluzowej nosa pojawiającego się między 15. a 30. min po prowokacji;
2) wczesną fazę reakcji na DPPA można oceniać na podstawie wydzielanych mediatorów preformowanych i syntetyzowanych, zawartych w treści wydzieliny nosowej w pierwszych 15–30 min po prowokacji;
3) ocenie może także podlegać późna faza odpowiedzi na DPPA, której cechą kliniczną jest obrzęk błony śluzowej nosa oraz jej nadreaktywność, a morfologiczną – nacieki eozynofilowe w nabłonku nosa;
4) w celach eksperymentalnych można oceniać również poziomy cytokin, ich m-RNA, a także aktywowanych komórek układu immunologicznego odpowiedzialnych za wczesną i późną fazę reakcji i ich produktów

(np. ECP, MBP); materiał można uzyskać w wyniku lavagu nosowego, cytologii złuszczeniowej oraz bezpośredniego pobrania wysięku z jam nosowych.

Substancje

Substancje stosowane w DPPA są alergenami opisanymi w piśmiennictwie alergologicznym jako substancje odpowiedzialne za IgE-zależną nadwrażliwość. Najczęściej wykorzystuje się alergeny pyłków roślin, roztocze kurzu domowego, alergeny odzwierzęce i pleśnie. W DPPA można stosować również inne alergeny, jeżeli nie powodują nieswoistych reakcji w nabłonku nosa. Zaleca się preparaty standaryzowane.

Donosowa próba prowokacyjna polega na podaniu alergenu na powierzchnię błony śluzowej nosa w postaci roztworu lub na nasyconym alergenem płatku bibuły. Można oceniać wielkość wysięku powstałego w wyniku próby, pobierając go za pomocą urządzenia ssącego lub poprzez pomiar ciężaru chusteczki przed wysiąkaniem i po wysiąkaniu w nią nosa. Inna metoda oceny DPP polega na liczeniu kichnięć. Najbardziej obiektywna wydaje się metoda pomiaru zaburzeń przepływu przez nos przy użyciu rynomanometrii. Klasyczny obraz DPP wygląda następująco: w 1. min pojawia się świąd, w 2.–3. min rozpoczyna się kichanie, wzrost wydzieliny surowiczej, następnie ok. 10 min dochodzi do obrzęku błony śluzowej nosa. Objawy zaczynają ustępować po ok. 20–30 min [3].

Wskazania

Donosową próbę prowokacyjną przeprowadza się:

1) w celu potwierdzenia rozpoznania klinicznego, np. przy trudnościach interpretacyjnych testów skórnych i innych badających IgE-zależne i eozynofilowe reakcje na testy diagnostyczne (podejrzenie alergicznego nieżytu nosa i trudności w identyfikacji uczulającego alergenu),
2) w celu ustalenia wskazania do swoistej immunoterapii,
3) w diagnostyce alergii zawodowej,
4) w celu monitorowania skuteczności odczulania i farmakoterapii,
5) w celach naukowych do zbadania mechanizmów reakcji alergicznej oraz wpływu różnych czynników na jej przebieg (terapeutycznych, środowiskowych i wewnątrzpochodnych),
6) w celu zbadania wpływu alergii błony śluzowej nosa na stan i reaktywność dolnych dróg oddechowych, m.in. astmę oskrzelową.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania bezwzględne

Przeciwwskazania bezwzględne stanowią:

- przebyta uogólniona reakcja anafilaktyczna [4–7],
- zaostrzenie choroby alergicznej (nieżyt nosa, alergia pokarmowa, nadwrażliwość na leki, alergia na jady owadów błonkoskrzydłych, pokrzywka i obrzęk Qinckego) [5],
- ciężka astma oskrzelowa lub zaostrzenie astmy o lżejszym stopniu zaawansowania [4–6, 8],
- choroby dolnych dróg oddechowych z zaawansowanymi zaburzeniami restrykcyjnymi i obturacyjnymi [4–7],
- ciężkie postacie chorób ogólnoustrojowych [4–9],
- zaawansowana choroba niedokrwienna serca [4–6],
- ciąża [4–6, 8, 9],
- ostra bakteryjna lub wirusowa infekcja górnych lub dolnych dróg oddechowych [4–9],
- znaczna, grożąca anafilaksją naturalna ekspozycja na alergen [9],
- przeciwwskazanie do podania adrenaliny [9],
- leczenie β-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny (*angiotensin convertase enzyme inhibitors* – ACEI) [2, 10],
- brak bezpośredniego dostępu do podstawowych leków i sprzętu do leczenia wstrząsu anafilaktycznego [9],
- wiek poniżej 3 lat [8, 9].

Przeciwwskazania względne

Do przeciwwskazań względnych zalicza się:

- wszelkiego rodzaju deformacje nosa [4, 5, 7]:
  - zarośnięcie nozdrzy tylnych [8],
  - perforacja przegrody [8],
  - znacznego stopnia skrzywienie przegrody nosa [5, 6];
- polipy nosa [5, 6, 8];
- zanikowy nieżyt błony śluzowej nosa [5];
- mniej niż 6 tyg. odstępu od zakończenia objawów alergicznego nieżytu nosa [5, 6];
- szczepienia wykonane w ciągu tygodnia przed badaniem [8];
- mniej niż 8 tyg. odstępu od leczenia chirurgicznego nosa (szczególnie zabiegi korekcji małżowiny nosowej dolnej) [5, 6];
- ostre zakażenie górnych dróg oddechowych w ciągu 2–4 tyg. poprzedzających badanie [5, 6];
- stosowanie wyciągów niestandaryzowanych [8];
- stosowanie leków (nie dotyczy monitoringu terapii) [4–6, 10–12];
  - konieczność jednoczesnego przyjmowania leków z grupy β-adrenolityków i ACEI [2, 10],
  - w okresie krótszym niż przedstawiony poniżej:
    - leki przeciwhistaminowe podawane donosowo – 3 dni,
    - leki przeciwhistaminowe podawane ogólnie – 1 tydz.,
    - ketotifen – 2 tyg.,
    - nedokromil – 3 dni,
    - kromoglikan podawany donosowo – 3 tyg.,
    - glikokortykosteroidy podawane donosowo – 4 tyg.,
    - glikokortykosteroidy podawane ogólnie – 4 tyg.,
    - α-mimetyki podawane donosowo – 2 dni, w przypadku nadużywania 2–3 tyg.,

  - α-mimetyki podawane ogólnie – 2 dni,
  - leki antyleukotrienowe – 3 tyg.,
  - niesteroidowe leki przeciwzapalne – 1 tydz.,
  - leki hipotensyjne – rezerpina, klonidyna – 3 tyg.,
  - trójcykliczne i czterocykliczne leki przeciwdepresyjne – 3 tyg.,
  - β-mimetyki podawane wziewnie – 2 dni,
  - metyloksantyny – 2 dni,
  - cholinolityki podawane donosowo – 3 dni;
- brak możliwości zachowania prawidłowej procedury metodologicznej (braki aparaturowe, brak umiejętności u wykonującego badanie) [4–38].

Zasady przeprowadzania donosowej próby prowokacyjnej

Adaptacja chorego i warunki wykonania

Stężenia alergenu stosowane w DPPA są różne, w zależności od siły alergenowej ekstraktu i oczekiwanego stopnia nadwrażliwości chorego. Wskazane jest użycie roztworów standaryzowanych. Zalecane stężenia dla pyłków traw wynoszą 5 µg/ml dializowanej suchej substancji podanej z atomizera dającego każdorazowo dawkę 0,1 ml. Wskazuje się na możliwość 3–5-krotnego zwiększenia stężenia w stosunku do wartości początkowej. Kiedy stosuje się krążek bibuły, należy użyć stężenia 0,5 µg/ml na dawkę na 4 mm dysku. Dopuszcza się również liofilizowane ekstrakty mieszane z laktozą. Sposób podania alergenu jest istotny, gdyż należy unikać jego penetracji do dolnych dróg oddechowych.

Ocena stanu nosa powinna być wykonana 20 min przed aplikacją substancji testowanej. Dłuższy czas jest wymagany dla osób, które są w okresie zaostrzenia alergii wziewnej, a badanie przeprowadza się w pomieszczeniu z oczyszczanym, klimatyzowanym powietrzem. Upośledzenie funkcji nosa oraz *priming effect* mogą uniemożliwiać badanie w okresie pełnoobjawowym. Przed próbą prowokacyjną z alergenem należy wykonać badanie z roztworem kontrolnym. Kalkulacja powinna uwzględniać nieswoiste odczyny podczas próby. Powinny one mieć niewielki wpływ na rzeczywistą odpowiedź ze strony błony śluzowej nosa.

Można przeprowadzić DPPA jakościową i ilościową. Próba jakościowa polega na podaniu jednego stężenia alergenu i ocenie klinicznej reakcji, natomiast próba ilościowa opiera się na zastosowaniu pięciu rozcieńczeń alergenu i ocenie pierwszego najmniejszego rozcieńczenia odpowiadającego za wystąpienie objawów.

W celu zapewnienia powtarzalności i porównywalności prób prowokacyjnych u tego samego chorego oraz między pacjentami, powinny być zastosowane alergeny standaryzowane. Jeżeli ekstrakty alergenowe standaryzowane nie są dostępne, to należy liofilizowany ekstrakt podzielić na wiele dawek, aby w przyszłości można było użyć tego samego, zawierającego możliwie identyczne stężenie alergenu do kolejnych prób prowokacyjnych.

Badania powinny być przeprowadzane w tym samym pomieszczeniu, w możliwie stałych warunkach, tj. temperatury 20–22°C, wilgotności względnej 35–45%, bez występowania w powietrzu substancji drażniących i alergenowo aktywnych.

Technika

Podczas próby prowokacyjnej chory powinien być poddany następującej procedurze:
- 20–30-minutowa adaptacja w pomieszczeniu;
- ocena w zakresie podstawowych objawów nadwrażliwości, takich jak: kichanie, katar, świąd i zatkanie nosa, zapalenie spojówek i inne;
- badanie rynoskopowe wraz z oceną ogólnego stanu chorego;
- rejestracja objawów na skali numerycznej lub analogowej;
- wykonanie badania obiektywną techniką, jeżeli jest dostępna;
- do obu nozdrzy podanie roztworu płynu kontrolnego, stanowiącego nośnik dla alergenów użytych w dalszej części badania w celu wykluczenia nieswoistej reakcji; roztwór płynu kontrolnego powinien mieć temperaturę pomieszczenia, w którym wykonuje się próbę prowokacyjną;
- po 10–15 min ponowna ocena jak na wstępie;
- podanie alergenu do obu nozdrzy; możliwe są następujące techniki podawania alergenu: kroplowa, nasiękowa i na bibułce; możliwa jest również prowokacja oparta na kontrolowanym stężeniu alergenu w powietrzu (*the vienna chamber*), jednak nie jest powszechnie dostępna;
- w trakcie aplikacji roztworu chory powinien wstrzymać oddech na wdechu, aby uniknąć penetracji alergenu do oskrzeli; roztwór alergenowy powinien mieć temperaturę pomieszczenia, w którym wykonuje się próbę prowokacyjną;
- po upływie 15–30 min pacjent ponownie wypełnia kartę oceny DPPA, powinien mieć wykonane badanie rynoskopowe oraz zastosowaną na wstępie obiektywną technikę oceny jamy nosowej [13].

Schemat badania

20–30-minutowa adaptacja → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA → **donosowo roztwór płynu kontrolnego**
po 15 min → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA → **donosowo roztwór alergenu**
po 15–30 min → samoocena + rynoskopia + ewentualnie badanie obiektywną techniką oceny DPPA

Metody oceny donosowych prób prowokacyjnych

Ocena kliniczna

Do objawów podlegających ocenie w próbie prowokacyjnej zalicza się: świąd, kichanie, wydzielinę nosową

i stopień blokady nosa. Ocena kliniczna może się opierać na pomiarach liczby kichnięć, nasileniu sekrecji wydzieliny nosowej, którą można zmierzyć, pomiarach liczby protein w tej wydzielinie, oznaczaniu stężenia mediatorów chemicznych czy pomiarach liczby komórek. Żadna z wymienionych technik nie jest jednak jeszcze rutynowo stosowana w praktyce ambulatoryjnej.

Zapis objawów może być przeprowadzony w skali punktowej lub na wizualnej skali analogowej.

Ocena z zastosowaniem obiektywnej techniki pomiarowej

Ocena stopnia nasilenia dolegliwości może być zbyt subiektywna, dlatego powinna być uzupełniona przez wykorzystanie którejś z podanych poniżej technik obiektywizujących wynik próby prowokacyjnej:

- lusterko Glatzela – ocenia się stopień osadzania rosy na metalowej płytce przy wydechu przez nos; pośrednio ocenia stopień drożności nosa [14];
- maksymalny wdech mierzony metodą PNIF; bezpośrednio ocenia przepływ powietrza przez nos;
- rynomanometria – mierzy opór powietrza przepływającego przez nos, polega na pomiarze objętości powietrza przepływającego przez jamę nosową w czasie oraz zbadaniu różnicy ciśnień między nozdrzami przednimi a tylnymi, które za ten przepływ powietrza odpowiadają; rozróżnia się rynomanometrię pasywną, oscylacyjną, ciśnieniową oraz aktywną przednią i tylną [15, 16];
- rynospirografia – mierzy przepływy powietrza przez jamy nosowe;
- rynostereometria – ocenia wielkość obrzęku błony śluzowej nosa za pomocą mikroskopowego pomiaru odległości ściany małżowiny nosowej od przegrody nosowej [17–24];
- rynometria akustyczna – pozwala na nieinwazyjny pomiar przestrzeni wewnątrznosowych, określany polem powierzchni przekrojów poprzecznych w stosunku do głębokości jam nosowych; technika pomiarowa opiera się na podaniu do jamy nosowej bodźca akustycznego, który po odbiciu się od błony śluzowej przewodów nosowych, przegrody i nosogardła wraca do źródła jego wytworzenia; analizę fali wysłanej i odbitej przedstawia się jako wykres obrazujący wielkość poszczególnych przekrojów jam nosowych (na osi pionowej) w zależności od ich długości (na osi poziomej) [15];
- pomiar ilości wydzieliny nosowej lub jej składowych;
- pomiar nosowego tlenku azotu (nNO) jest nieinwazyjną techniką oceniającą nasilenie procesu zapalnego; stężenie NO jest duże w zapaleniach, np. zespole Kartagenara, mukowiscydozie i alergii.

Znaczenie cyklu nosowego

Nie ma znaczenia, w którym momencie cyklu nosowego podany jest alergen. Cykl nosowy może imitować wynik DPPA w ocenie zmian drożności nosa. Z tego względu konieczna jest całościowa ocena przebiegu próby prowokacyjnej, tj. uwzględniająca nie tylko zmiany drożności nosa, lecz również występowanie innych objawów, takich jak: świąd, napady kichania i wzmożony wysięk surowiczy z jam nosowych.

Bezpieczeństwo wykonywania donosowych prób prowokacyjnych

Donosową próbę prowokacyjną z alergenem uważa się za metodę stosunkowo bezpieczną [4, 25–31]. Najistotniejszymi elementami bezpieczeństwa w trakcie badania są stosowanie opracowanych procedur oraz uwzględnienie bezwzględnych przeciwwskazań do jego wykonania [5, 32, 33].

Badanie każdorazowo powinno być wykonywane przez wyspecjalizowany personel medyczny, dysponujący sprzętem do nebulizacji oskrzeli oraz zestawem przeciwwstrząsowym [6]. Chory powinien wyrazić zgodę na badanie. Przed jej uzyskaniem i wykonaniem próby należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia objawów choroby alergicznej.

Objawy dotyczące błony śluzowej nosa pojawiające się po prowokacji donosowej ustępują samoistnie w ciągu kilkunastu minut po zakończeniu badania. W przypadku silnych i dokuczliwych dolegliwości należy podać miejscowe donosowe leki przeciwhistaminowe oraz obkurczające błonę śluzową nosa.

Powikłania

Najczęstszymi powikłaniami DPP są:

- świąd i obrzęk części nosowej gardła;
- niedrożność trąbki słuchowej objawiająca się jako uczucie zatkanego ucha;
- zapalenie zatok;
- zapalenie spojówek;
- objawy ze strony krtani;
- kaszel;
- skurcz oskrzeli;
- uogólniona reakcja anafilaktyczna (pokrzywka lub wstrząs anafilaktyczny);
- objawy późnej fazy reakcji alergicznej – nosowe i oskrzelowe, tj. obrzęk błony śluzowej nosa, nadreaktywność oskrzeli i skurcz oskrzeli [5, 12].

Objawy ogólne wymagają leczenia w warunkach szpitalnych. Postępowanie w powikłaniach DPPA przedstawiono w tabeli 1.

Uwagi końcowe

1. Każda próba prowokacyjna powinna być konfrontowana z wynikiem testu skórnego lub badaniem przeciwciał IgE w surowicy.
2. Musi ona być zgodna z obrazem klinicznym, a więc i wywiadem przebiegu uczulenia.

Tabela 1. Postępowanie w powikłaniach DPPA [40, 41]

Objawy	Postępowanie
świąd i obrzęk części nosowej gardła	donosowe lub doustne leki przeciwhistaminowe
niedrożność trąbki słuchowej objawiająca się jako uczucie zatkanego ucha	doustne sympatykomimetyki lub miejscowe donosowe α-mimetyki, w gabinecie laryngologicznym można zastosować miejscową anemizację, przedmuchiwanie trąbki słuchowej i kateteryzację
zapalenie zatok	doustne sympatykomimetyki lub miejscowe donosowe α-mimetyki
zapalenie spojówek	dospojówkowe leki przeciwhistaminowe i anemizujące
ze strony krtani	w zależności od stopnia nasilenia dolegliwości: a) chrypka – doustne sympatykomimetyki w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi, glikokortykosteroidy wziewne b) duszność – adrenalina, epinefryna podskórnie, intubacja, konikotomia, tracheotomia
skurcz oskrzeli	a) lekkie zaostrzenie astmy oskrzelowej (PEF > 80%) – krótko działające β-mimetyki b) umiarkowane zaostrzenie astmy oskrzelowej (PEF 60–80%): • wkłucie do żyły • leki przeciwhistaminowe *i.v.*, np. klemastyna (1 mg/ml) 1–2 mg *i.v.*, fenazolina 100 mg/2 ml 0,1 mg *i.m.*, fenistil • sprawdzić ciśnienie krwi i akcję serca • adrenalina (1 mg/ml) 0,3–0,5 mg głęboko *s.c.* lub *i.m.* • podłączyć wlew 0,9-procentowego roztworu NaCl • kortykosteroidy parenteralnie – metyloprednizolon 80–120 mg *i.v.* • w przypadku lekkiego zaostrzenia astmy krótko działający β_2-mimetyk, 3 inhalacje w ciągu godziny, w przypadku umiarkowanego zaostrzenia krótko działający β_2-mimetyk wziewny, zwykle w nebulizacji, 1 dawka co 20 min przez godzinę, potem inhalacje β_2-mimetyku i leku przeciwcholinergicznego co 60 min, glikokortykosteroidy – w razie potrzeby teofilina powoli *i.v.*, ciągła kontrola ciśnienia tętniczego i akcji serca
pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy	a) leki przeciwhistaminowe *i.v.*, np. klemastyna (1 mg/ml) 1–2 mg *i.v.*, fenazolina 100 mg/2 ml 0,1 mg *i.m.*, fenistil b) sprawdzić ciśnienie krwi i akcję serca c) adrenalina (1 mg/ml) 0,3–0,5 mg głęboko *s.c.* lub *i.m.* d) podłączyć wlew 0,9-procentowego roztworu NaCl e) kortykosteroidy parenteralnie – metyloprednizolon 80–120 mg *i.v.*
ciężka, zagrażająca życiu reakcja uogólniona	**wstrząs anafilaktyczny:** a) adrenalina (1 mg/ml) 0,5–0,8 mg głęboko *i.m.*, wyjątkowo *i.v.* (0,1 mg/ml) 0,3–0,5 mg (dawki podzielone po 0,1 mg, wstrzykiwać powoli, można powtórzyć po 5–15 min) b) sprawdzać ciśnienie i akcję serca c) zapewnić dostęp dożylny i podłączyć wlew 0,9-procentowego roztworu NaCl, w razie potrzeby podać płyny, krystaloidy i koloidy d) tlen 5–10 l/min e) leki przeciwhistaminowe, np. *i.v.* klemastyna (1 mg/ml) 2 g *i.v.* f) steroidy parenteralnie, np. metyloprednizolon 80–120 mg *i.v.*

Tabela 1. Postępowanie w powikłaniach DPPA [40, 41], cd.

ciężka, zagrażająca życiu reakcja uogólniona	**skurcz oskrzeli:** a) inhalacja krótko działającego i przeciwcholinergicznego β_2-mimetyku, zwykle w nebulizacji, 1 dawka co 20 min przez godzinę b) tlen w celu uzyskania $SaO_2 \geq 90\%$ c) glikokortykosteroidy podawane ogólnie, np. metyloprednizolon 80–120 mg *i.v.* d) rozważyć podanie β_2-mimetyku *s.c.*, *i.m.* lub *i.v.* e) rozważyć podanie *i.v.* metyloksantynu 200–400 mg *i.v.* (15 min) f) rozważyć podanie *i.v.* magnezu
późna faza reakcji alergicznej: objawy nosowe i oskrzelowe, tj. obrzęk błony śluzowej nosa, nadreaktywność oskrzeli i skurcz oskrzeli	w zależności od stopnia nasilenia dolegliwości: miejscowe lub doustne glikokortykosteroidy oraz leki objawowe

i.v. – dożylnie, i.m. – domięśniowo, s.c. – podskórnie

3. Trzeba uwzględnić możliwość nieswoistej reakcji na podaną substancję poprzez wykonanie analogicznej próby z substancją obojętną, w której zawieszony jest alergen.
4. Należy dążyć do zastosowania obiektywnej techniki umożliwiającej ocenę ilościową wykonanej próby.
5. Próby prowokacyjne mogą być wykonywane tylko pod nadzorem lekarza alergologa, w przygotowanym do tego pomieszczeniu.

Nieswoista próba prowokacyjna

Testy z histaminą czy karbacholem pomocne w ocenie stopnia nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa

W TPN nieswoistych na błonę śluzową nosa aplikuje się różne mediatory reakcji zapalnych i substancje chemiczne wpływające bezpośrednio na elementy śluzówki nosa. Najczęściej używa się w tym celu histaminy, metacholiny, karbacholu, serotoniny, leukotrienu D_4 (LTD_4), PAF, substancji P, PGD_2, bombezyny, bradykininy, IL-4, endoteliny, adenozynomonofosforanu, kapsaicyny, glutaraldehydu i innych związków chemicznych. Wyjątkowo stosuje się naturalne bodźce fizyczne, takie jak zimne i suche powietrze. Testy te nie mają zastosowania w codziennej praktyce lekarskiej i są raczej wykonywane w badaniach naukowych.

W alergicznym nieżycie nosa testy nieswoiste z metacholiną i histaminą wykonuje się w celu pomiaru nadreaktywności błony śluzowej.

Niekiedy badana jest odpowiedź ze strony nosa po podaniu czynnika prowokującego doustnie, np. kwasu acetylosalicylowego lub też gorących i ostrych potraw (w tzw. nieżycie nosa „smakowym"). W świetle podanej wyżej definicji nie można jednak zakwalifikować tych prób do DPP *sensu stricto* [34, 35].

Donosowa próba prowokacyjna w nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wprowadzenie – zarys badań z zastosowaniem donosowych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym

„Złotym standardem" diagnostyki nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym przeprowadzane metodą ślepej próby z użyciem placebo. W zależności od drogi podania tego leku wyróżnia się doustne, wziewne, dożylne i donosowe próby prowokacyjne. W tych ostatnich wykorzystuje się rozpuszczalną postać kwasu acetylosalicylowego – aspirynę lizynową (*lysin-aspirin* – L-ASA), cechującą się pH zbliżonym do obojętnego. Ostatnio autorzy amerykańscy posłużyli się ketorolakiem w donosowych testach prowokacyjnych [36].

Pierwsze badania z wykorzystaniem donosowych prób prowokacyjnych opublikowano w latach 80. XX w. [37, 38]. Początkowo próby te służyły przede wszystkim za model odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy ze strony nosa, umożliwiający badanie mechanizmów nadwrażliwości na ten związek w górnych drogach oddechowych [37, 39–43]. Reakcja na kwas acetylosalicylowy ma charakter zarówno kliniczny, jak i prowadzi do odpowiedzi ze strony komórek w błonie śluzowej nosa, co manifestuje się zwiększonym wydzielaniem mediatorów zapalnych.

Objawy kliniczne obejmują najczęściej wodnisty wyciek z nosa, blokadę i świąd nosa, kichanie, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła oraz pieczenie oczu. Ocenia się je za pomocą skali analogowej (*Visual Analogue Scale* – VAS) lub skali punktowej. Punktacja każdego z objawów na skali analogowej wynosi 0–100. Uwzględniając próg odcięcia nasilenia objawów (10% w porównaniu z wartością wyjściową), czułość i swoistość testu

w 1. i 2. godz. obserwacji po próbie prowokacyjnej przekracza 80% (obserwacje własne). W przypadku zastosowania skali punktowej nasilenie każdego z wymienionych wyżej objawów ocenia się w skali 0–3 pkt.

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym u chorych nadwrażliwych na ten związek powodują: zwiększenie liczby eozynofilów [43], wzrost leukotrienów [37, 41, 44, 45], PGD_2 [41, 44], ECP i tryptazy [43], a także poziomów białka, laktoferyny i lizozymu [43] w popłuczynach z jamy nosowej. Dodatnia odpowiedź na donosowo podany kwas acetylosalicylowy wiąże się ponadto ze wzmożonym wydzielaniem leukotrienu E_4 (LTE_4) do moczu [44].

Znamienny dla dodatniej reakcji na donosowo podany kwas acetylosalicylowy jest przyrost odsetka eozynofilów powyżej 3% po godzinie oraz powyżej 5% w popłuczynach nosowych po 2 godz. od rozpoczęcia próby prowokacyjnej z L-ASA (w porównaniu z tymi samymi punktami czasowymi w dniu placebo) [43]. Dla bazofilów takim progiem jest wzrost powyżej 1% po 1. godz. oraz powyżej 2% po 2. godz. testu. Czułość i swoistość tych progów wynoszą ponad 70–80% (obserwacje własne).

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym wykorzystywano także jako miernik klinicznej skuteczności leków stosowanych w terapii nieżytu nosa i zatok u chorych z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy. Wykazano, że zarówno donosowy flutikazon [45], jak i montelukast [46] łagodzi nasilenie dodatnich reakcji na donosowo podany kwas acetylosalicylowy.

Pod koniec lat 90. XX w. podjęto próby standaryzacji donosowej prowokacji z kwasem acetylosalicylowym [47–49]. Różni autorzy posługiwali się bowiem odmiennymi schematami próby i kryteriami dodatniej odpowiedzi na L-ASA [37–42]. Donosowo podawano ponadto różne dawki kwasu acetylosalicylowego, np. Picado i wsp. [41] w badaniach zastosowali 12 mg, natomiast Pawlowicz i wsp. [40] – 36 mg.

W 1995 r. Milewski i wsp. przeprowadzili standaryzację DPP ocenianej za pomocą rynomanometrii przedniej aktywnej [47, 48]. Spośród 5 porównanych schematów najwyżej oceniono metodę z użyciem L-ASA w całkowitej dawce 16 mg w przeliczeniu na kwas acetylosalicylowy [47, 48]. Za kryterium dodatniej odpowiedzi na ten związek przyjęto zmniejszenie wdechowego przepływu przez nos o ponad 40% w przynajmniej jednym z nozdrzy z jednoczesnym pojawieniem się objawów ze strony nosa w trakcie 3-godzinnej obserwacji. Swoistość tej metody była duża (95,7%), natomiast czułość i ujemna wartość predykcyjna – mniejsze (odpowiednio 86,7% i 78,6%), co wskazuje, że w celu ostatecznego wykluczenia nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy w dalszej kolejności powinno się przeprowadzić DPP z tym związkiem. W 2002 r. Alonso-Llamazares i wsp. wykazali zbliżoną swoistość i czułość donosowej próby prowokacyjnej z L-ASA podawanej w 4 dawkach (0,1 ml z kolejnych stężeń: 5, 25, 50 i 100 mg/ml) ocenianej za pomocą rynomanometrii przedniej aktywnej (odpowiednio 92,5% i 80%) [50].

Badania Milewskiego i wsp. wykazały, że istotną wadą zastosowania rynomanometrii w ocenie wyniku donosowej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym była niemożliwość wykonania badania u 10 potencjalnie zakwalifikowanych do niego pacjentów (co stanowiło aż 19,6% badanej grupy) [47, 48]. Wynikało to ze znacznej obturacji co najmniej jednego z przewodów nosowych, wynikającej np. ze współistniejących polipów nosa, częstych w nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, lub istotnych zmian uzyskiwanych wartości przepływów nosowych (przekraczających 40%).

W 2000 r. Casadevall i wsp. przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była standaryzacja próby prowokacyjnej z 25 mg L-ASA z zastosowaniem rynometrii akustycznej [49]. Przy założeniu, że kryterium dodatniej reakcji na kwas acetylosalicylowy to zmniejszenie całkowitej objętości obu przewodów nosowych o co najmniej 25% (na odcinku 12 cm), swoistość zastosowanej metody wyniosła 94%, a czułość 73% [49]. W 2004 r. Lee i wsp. udokumentowali dobrą powtarzalność DPP ocenianej za pomocą rynometrii akustycznej [51]. W tym samym badaniu autorzy ci zwrócili uwagę na przydatność monitorowania odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy za pomocą szczytowego przepływu wdechowego przez nos (*peak nasal inspiratory flow* – PNIF).

Wskazania do wykonania donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną lizynową

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym należą do badań stosunkowo mało czasochłonnych, prostych i bezpiecznych. Progowe dawki tego leku są wielokrotnie mniejsze niż w przypadku doustnej i wziewnej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym. Badanie to można rozważyć u osób z niestabilną astmą oskrzelową, u których istnieją trudności w przeprowadzeniu doustnych lub wziewnych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym, np. z powodu wartości FEV_1 poniżej 70%. Jest to również przydatna metoda w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, manifestującej się wyłącznie ze strony górnych dróg oddechowych. Donosowe próby prowokacyjne z tym związkiem mogą być także stosowane jako testy przesiewowe np. w badaniach epidemiologicznych dotyczących diagnostyki astmy aspirynowej.

Przygotowanie pacjenta

Przed przystąpieniem do DPP z kwasem acetylosalicylowym należy odstawić niektóre leki (tab. 2.). Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia próby są schorzenia, które mogą wpłynąć na wyniki pomiaru drożności nosa, np. duże polipy nosa lub perforacja przegrody, a ponadto infekcja wirusowa układu oddechowego w wywiadzie (6 tyg.).

Protokół wykonania donosowych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym

Po zaaklimatyzowaniu się osoby badanej do warunków panujących w pracowni należy przeprowadzić wyjściową ocenę objawów klinicznych (takich jak: wodnisty wyciek z nosa, blokada i świąd nosa, świąd lub pieczenie oczu, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, kichanie) oraz pomiary za pomocą np. rynomanometrii, rynometrii akustycznej czy PNIF. Pomiary te przeprowadza się 3-krotnie w odstępach co 10 min. Następnie należy ocenić obecność ewentualnej nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej na podanie 80 µl 0,9-procentowego roztworu NaCl (rozpuszczalnik L-ASA) mikropipetką na obie dolne małżowiny nosowe [47, 48]. Ocenę kliniczną oraz pomiary za pomocą rynomanometrii, rynometrii akustycznej czy PNIF powtarza się 3-krotnie w odstępie co 10 min.

Następnie chorym podaje się mikropipetką 80 µl ze stężenia 180 mg/ml L-ASA (łącznie 16 mg kwasu acetylosalicylowego) na dolne małżowiny nosowe [47, 48]. Ocenę objawów klinicznych oraz pomiary za pomocą rynometrii akustycznej, rynomanometrii czy PNIF wykonuje się przez następne 2 godz. co 10 min. W razie wystąpienia objawów klinicznych lub zmniejszenia wartości parametrów mierzonych za pomocą rynomanometrii, rynometrii akustycznej czy PNIF należy kontynuować próbę przez następną godzinę. Właściwa próba prowokacyjna z aspiryną lizynową powinna być poprzedzona dniem próby z placebo, którym jest 80 µl 0,9-procentowego roztworu NaCl, podawany zamiast L-ASA na każdą z dolnych małżowin nosowych. Alternatywnym sposobem podania L-ASA jest rozpylenie roztworu za pomocą atomizera, podobnie jak w prowokacjach donosowych z alergenem.

Donosowa próba prowokacyjna zostaje uznana za dodatnią klinicznie w razie pojawienia się objawów klinicznych, którym towarzyszy przekraczające 40% zmniejszenie przepływu wdechowego przez nos ocenianego za pomocą rynomanometrii lub 40% zmniejszenie PNIF, natomiast dodatnia odpowiedź na kwas acetylosalicylowy w rynometrii akustycznej przejawia się zmniejszeniem całkowitej objętości obu przewodów nosowych mierzonych na odcinku 12 cm o 25% [47, 49].

Bezpieczeństwo próby prowokacyjnej

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym uważa się za bezpieczne. Milewski i wsp. nie odnotowali istotnego zmniejszenia FEV_1 po donosowym podaniu 16 mg L-ASA [47, 48], natomiast Pawlowicz i wsp. po podaniu większej dawki (36 mg) obserwowali zmniejszenie FEV_1 o ponad 15% u wszystkich 7 testowanych chorych [40].

Należy odnotowywać nietypowe objawy kliniczne występujące po podaniu L-ASA (zwłaszcza świąd w jamie ustnej, pokrzywkę, duszność, kaszel). Wskazane jest ponadto monitorowanie parametrów czynności płuc za pomocą spirometrii lub szczytowego przepływu wydechowego.

Tabela 2. Odstawianie leków przed DPP z kwasem acetylosalicylowym

Grupa leków	Okres karencji
glikokortykosteroidy donosowe	7 dni lub najmniejsza możliwa dawka
glikokortykosteroidy doustne	7 dni lub najmniejsza możliwa dawka
leki przeciwhistaminowe	3–14 dni (w zależności od preparatu)
α-mimetyki donosowe	24 godz.
α-mimetyki doustne	24 godz.
kromony	24 godz.
leki antyleukotrienowe	1 tydz.

W razie istotnej blokady nosa pomocne są miejscowe α-mimetyki, ewentualna duszność ulega natomiast złagodzeniu po zastosowaniu krótko działającego β_2-mimetyku w aerozolu (np. Salbutamolu) lub w nebulizacji (np. Steri-Neb).

Donosowe próby prowokacyjne w chorobach zawodowych

Donosowe próby prowokacyjne w chorobach zawodowych mają znaczenie orzecznicze i wykonywane są z substancjami, na które jest narażony pracownik w miejscu pracy. Należy zwrócić uwagę szczególnie na nieswoiste odczyny występujące po ekspozycji na substancję badaną. Istotne jest bezpieczeństwo podawania testowanych roztworów na błonę śluzową nosa. Można przeprowadzić badanie w warunkach naturalnej ekspozycji, tj. w miejscu pracy. Typowym przykładem alergii zawodowej jest uczulenie na lateks. Można oceniać zarówno fazę wczesną, jak i późną. W piśmiennictwie spotyka się wskazanie badania nacieków eozynofilowych w kilka godzin po prowokacji jako bardzo czułą metodę oceny wpływu testowanej substancji na chorego.

Piśmiennictwo

1. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. The Committee on Upper Airway Allergy. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 261-4.
2. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow and airflow resistance. Rhinology 2000; 38: 1-6.
3. Bachert C, Berdel D, Enzmann H, et al. Richtlinien fuer die Durchfuehrung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der obheren Luftwege. Alergologie 1990; 13: 53-5.
4. Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Various methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. Acta Otolaryngol 1995; 115: 705-13.

5. Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: a review. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 86: 355-65.
6. Samoliński B, Gotlib T. Swoiste donosowe testy prowokacyjne w rozpoznawaniu alergii. Pol Merkuriusz Lek 2003; 84: 548-52.
7. Wojdas A, Syryło A. Współczesna diagnostyka chorób alergicznych górnych dróg oddechowych. Terapia 2004; 4: 5-9.
8. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O i wsp. Test prowokacji donosowej w chorobach górnych dróg oddechowych. Stanowisko Niemieckiego Towarzystwa Alergii i Immunologii Klinicznej (sekcja ENT) we współpracy z Komitetem Immunologii Klinicznej, Alergii i Medycyny Środowiskowej Niemieckiego Towarzystwa Otorynolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi. Alergol Współcz 2005; 2: 45-51.
9. Ulotka informacyjna zawierająca informacje dotyczące testów prowokacyjnych firmy Allergopharma 2002.
10. Ulotka informacyjna zawierająca informacje dotyczące zalecanego czasu odstawienia leków przed wykonywaniem testów skórnych (punktowych, śródskórnych) i testów prowokacyjnych, firmy Allergopharma.
11. Demoly P, Campbell A, Lebel B, Bousquet J. Experimental models in rhinitis. Clin Exp Allergy 1999; 29: 72-6.
12. Kupczyk M, Kuna P. Prowokacja donosowa alergenem swoistym w diagnostyce chorób alergicznych. Terapia 2005; 4: 18-21.
13. Samoliński B. Analiza wyników rynometrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 1998.
14. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. J Appl Physiol 1989; 66: 295-303.
15. Krzeski A, Samoliński B. Standaryzacja badań rynomanometrycznych – zalecenia Międzynarodowego Komitetu Standaryzacji Rynomanometrii. Otolaryngol Pol 1994; supl. 17: 108-11.
16. Samoliński B, Krzeski A, Nyckowska J. Zasady badania drożności jam nosowych techniką rynomanometrii aktywnej. Otolaryngol Pol 1994; supl. 17: 92-107.
17. Graf P, Juto JE. Correlation between objective nasal mucosal swelling and estimated stuffiness during long-term use of vasoconstrictors. ORL 1994; 56: 334-9.
18. Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. Laryngoscope 1996; 106: 605-9.
19. Graf P, Hallen H, Juto JE. The pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. Clin Otolaryngol 1995; 20: 224-9.
20. Graf P, Hallen H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. Clin Exp Allergy, in press.
21. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. Rhinology 1994; 32: 123-6.
22. Graf P, Juto JE. Decongestion effect and rebound swelling of the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. ORL 1994; 56: 131-4.
23. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during long-term use of xylometazoline in the doubled recommended dose. Am J Rhinol 1994; 15: 225-9.
24. Hallen HC, Juto JE. Evaluation of a test for objective diagnosis of nonallergic nasal hyperreactivity. Am J Rhinol 1993; 7: 117-20.
25. Baki A, Ucar B. Diagnostic value of the nasal provocation test with Dermatophagoides pteronyssinus in childhood asthma. Allergy 1995; 50: 751-4.
26. Bonay M, Neukirch C, Grandsaigne M, et al. Changes in airway inflamation following nasal allergic challenge in patients with seasonal rhinitis. Allergy 2006; 61: 111-8.
27. Braga CR, Rizzo MC, Naspitz CK, Sole D. Nasal provocation test (NPT) with isolated and associated Dermatophagoides pteronyssinus (Dp) and endotoxin lipopolysaccharide (LPS) in children with allergic rhinitis (AR) and nonallergic controls. J Investig Allergol Clin Immunol 2004; 14: 142-8.
28. Fernandes RF, Sole D, Naspitz C, Munoz-Lopez F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. J Investig Allergol Clin Immunol 1996; 6: 184-8.
29. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. Laryngoscope 2005; 115: 512-6.
30. Modrzyński M, Zawisza E. Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens. Med Sci Monit 2005; 11: CR44-8.
31. Tsai JJ, Ho CY, Wang SR. Relationship between nasal resistance and airway hyperreactivity following nasal provocation with Dermatophagoides pteronyssinus in allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 1995; 106: 286-90.
32. Ferreira MB, Carlos AG. Influence of nasal provocation on FEV1/PEF of asthmatic patients with or without rhinitis. Allerg Immunol (Paris) 1999; 31: 134-8.
33. Mellilo G, Bonini G, Cocco G, et al. Provocation tests with allergens. Allergy 1997; 52: 5-35.
34. Kruszewski J. Leczenie wstrząsu anafilaktycznego. W: Anafilaksja. Kruszewski J (red.). Drukarnia Narodowa, Warszawa 2009; 57-61.
35. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. Med Prakt 2007; 1: 81-7.
36. White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 190-5.
37. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. Ann Allergy 1987; 59: 106-12.
38. Brown MS, Peters SP, Adkinson NF Jr, et al. Arachidonic acid metabolites during nasal challenge. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 179-83.
39. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, et al. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. Ann Allergy 1991; 67: 60-2.
40. Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. Allergy 1991; 46: 405-9.
41. Picado C, Ramis I, Rosello J, et al. Release of peptido-leukotrienes into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 65-9.
42. Kowalski ML, Śliwińska-Kowalska M, Igarashi Y, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 580-98.
43. Kowalski ML, Grzegorczyk J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal 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: 807-14.
44. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, et al. Changes in urinary LTE(4) and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics. Respir Med 2006; 100: 2144-50.

45. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, et al. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. Allergy 1997; 52: 895-900.
46. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, et al. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. Allergy 2004; 59: 289-94.
47. Milewski M. Wartość prowokacyjnych prób donosowych w diagnostyce astmy aspirynowej. Praca doktorska. CMUJ, Kraków 1995.
48. Milewski M, Mastalerz L, Niżankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test for diagnosis of aspirin-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 581-6.
49. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. Thorax 2000; 55: 921-4.
50. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, et al. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). Allergy 2002; 57: 632-5.
51. Lee DK, Haggart K, Lipworth BJ. Reproducibility of response to nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 93: 185-8.