
ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN - POLONIA

VOL.LX, SUPPL. XVI, 329

SECTIO D

2005

¹Poradnia Alergologiczna NZOZ Euromedica
The Allergology Outpatient Department "Euromedica", Grudziadz, Poland
Kierownik: dr n. med. Marek Modrzyński

²Klinika Otolaryngologii CSK WAM
Otolaryngology Clinic, Military Medical Institute, Warsaw, Poland
Kierownik: prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz

³Oddział Warszawski Polskiego Towarzystwa Zwalczenia Chorób Alergicznych
The Warsaw Branch of the Polish Society for Combating Allergic Diseases
Kierownik: Prof. dr hab. med. Edward Zawisza

⁴Samodzielna Pracownia Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych Wydziału Nauki o Zdrowiu AM
Department of the Prevention of Environmental Hazards, Medical University of Warsaw, Poland
Kierownik : Prof. dr hab. med. Bolesław Samoliński

MAREK MODRZYŃSKI¹, EDWARD ZAWISZA³, AGNIESZKA LIPIEC⁴,
PIOTR RAPIEJKO²,

***Intranasal challenge with lysine-aspirin in the diagnosis of hypersensitivity
to nonsteroidal anti-inflammatory drugs***

**Test prowokacji donosowej z aspiryną lizynową w diagnostyce zespołu nietolerancji
niesteroidowych leków przeciwzapalnych**

Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) nie jest wśród astmatyków zjawiskiem incydentalnym. Z doniesień australijskich wynika, że w krajach zachodnich stwierdza się ją na podstawie wywiadu u ok. 1-4% procent badanych chorych z astmą. Odsetek ten jest zdecydowanie wyższy, jeśli pod uwagę weźmie się wynik doustnego testu prowokacyjnego z aspiryną, który wypada dodatnio u ponad 20% badanych dorosłych [5].

Stwierdzenie u danego chorego nadwrażliwości na NLPZ ma nie tylko znaczenie w kontekście konieczności unikania kontaktu z tymi preparatami. Sytuacja taka pociągnąć bowiem powinna za sobą decyzję o zastosowaniu odpowiedniego leczenia astmy (leki przeciwleukotrienowe) i to prawdopodobnie nawet w tych sytuacjach, w których dany chory nie ma ewidentnych zaostrzeń po spożyciu aspiryny.

Za uznaną metodę diagnostyczną w nadwrażliwości na NLPZ uważa się w chwili obecnej próby prowokacyjne. Niestety zarówno doustna jak i dooskrzelowa próba prowokacyjna obarczone są ryzykiem poważnych powikłań, w związku z czym zaleca się ich wykonywanie jedynie w dobrze wyposażonych i mających odpowiednie wyposażenie oraz duże doświadczenie ośrodkach [2].

Powszechność astmy stwarza jednak konieczność przeprowadzenia odpowiedniej, wstępnej diagnostyki tego zespołu nie w ośrodkach klinicznych ale już na poziomie poradni specjalistycznych. Jest to możliwe w oparciu o odpowiednio ukierunkowany wywiad uzupełniony o test prowokacji donosowej (TPN) z aspiryną lizynową (AL.), wprowadzony do diagnostyki w 1991 przez Patriarcę [9]

Celem pracy było wypracowanie maksymalnie uproszczonej procedury dla przeprowadzania donosowej próby prowokacyjnej z AL, która umożliwiłaby jej szerokie zastosowanie jako metody skринingowej w wykrywaniu nadwrażliwości na NLPZ.

MATERIAŁ I METODA

Badanie przeprowadzono w grupie 16 osób chorych na astmę oskrzelową (12 kobiet i 4 mężczyzn) w wieku od 39 do 68 lat (średnia wieku – 48,8 lat; SD = 7,8). U wszystkich poddanych badaniu osób występowały w wywiadzie ewidentne zaostżenia dolegliwości astmatycznych po przyjęciu niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U sześciu z nich w przeszłości po spożyciu wspomnianych leków wystąpiła również pokrzywka, z tego w jednym przypadku połączona z obrzękiem naczynioruchowym twarzy. U siedmiu badanych (43,7%) obecne były polipy nosa. Dwoje chorych miało dodatnie punktowe testy skórne na roztocze kurzu domowego (12,5%).

Grupę kontrolną stanowiło 10 pacjentów z astmą oskrzelową, nie wykazującą zaostżeń po lekach aspirynopochobnych (6 kobiet i 4 mężczyzn w wieku od 35 do 67 lat, śr. – 47,1 lat; SD = 10,2).

Do przeprowadzenia próby prowokacji donosowej wykorzystaliśmy preparat aspiryny lizynowej (Aspisol firmy Bayer). Zawartość fiołki rozpuszczano w 5 ml soli fizjologicznej, uzyskując sugerowane w piśmiennictwie stężenie 180mg/ml [7].

Przy prowokacji zastosowaliśmy metodę pojedynczej dawki podając otrzymany roztwór do obu jam nosa, w rejon głowy małżowiny nosowej dolnej przez atomizer [10] analogiczny do stosowanego w alergenowo swoistych donosowych próbach prowokacyjnych (atomizer produkcji Allergopharma Joahim Granzer AG). W jednej dawce tak podanego leku (0,08 ml) znajdowała się ilość aspiryny lizynowej odpowiadająca 8 mg kwasu acetylosalicylowego.

Próba kontrolna była wykonywana z użyciem 0,9% roztworu NaCl.

W badaniu zastosowaliśmy łącznie subiektywną i obiektywną ocenę próby. Do oceny klinicznej TPN wykorzystaliśmy skalę zaproponowaną przez Milewskiego i wsp., oceniając pięć symptomów [7]:

- blokadę nosa
- wyciek z nosa
- świąd (pieczenie) w nosie, gardle
- kichanie
- łzawienie (przekrwienie spojówek)

Nasilenie wymienionych objawów oceniono w czterostopniowej skali:

- 0 – brak objawu
- 1 – objaw słabo nasilony
- 2 – objaw średnio nasilony
- 3 – objaw mocno nasilony

W celu zobiekttywizowania wyników próby u badanych wykonywaliśmy rymetrię akustyczną (RA) (rymometr akustyczny RhinoScan 2000 duńskiej firmy Rhinometrics). Pomiarów rymetrycznych dokonywaliśmy przed podaniem leku oraz ponownie po 15, 30, 45, 60, 90 i 120 minutach od prowokacji.

Ocenialiśmy przy tym zmianę objętości jam nosa na odcinku pomiędzy 2 a 5 cm od nozdrzy przednich. Wg Hilberga przestrzeń tę uznać można za reprezentatywną dla oceny stopnia zmian obrzękowych błony śluzowej nosa [4]. W celu uniknięcia wpływu cyklu nosowego na rezultaty oznaczeń każdorazowo sumowaliśmy wyniki otrzymane dla prawej i lewej strony, co od dawna jest postępowaniem powszechnie przyjętym.

Za kryterium dodatniego wyniku TPN przyjęliśmy zmniejszenie objętości jam nosa na ocenianym odcinku o co najmniej 30% w porównaniu do wartości początkowej, przy dodatkowym uzyskaniu co najmniej 3 punktów w ocenie klinicznej [7].

W celu oceny ewentualnego wpływu TPN na dolne drogi oddechowe u wszystkich chorych przed wykonaniem testu oraz w 60 i 120 min po podaniu leku do nosa przeprowadzono pomiar FEV1 (spirometr Spirolab II). Za patologię przyjęto spadek wartości wspomnianego wskaźnika o co najmniej 10% w stosunku do poziomu wyjściowego.

Do analizy statystycznej wykorzystaliśmy pakiet komputerowy STATISTICA 5 PL. Za różnice istotne uznawaliśmy te dla których p było mniejsze lub równe 0,05.

WYNIKI

Wśród ocenianych pacjentów TPN wypadł dodatnio u 14 osób z grupy badanej (87,5%) i u jednego z grupy kontrolnej (10%). Różnice odnośnie wyniku testu pomiędzy porównywalnymi grupami były istotne statystycznie (test chi2).

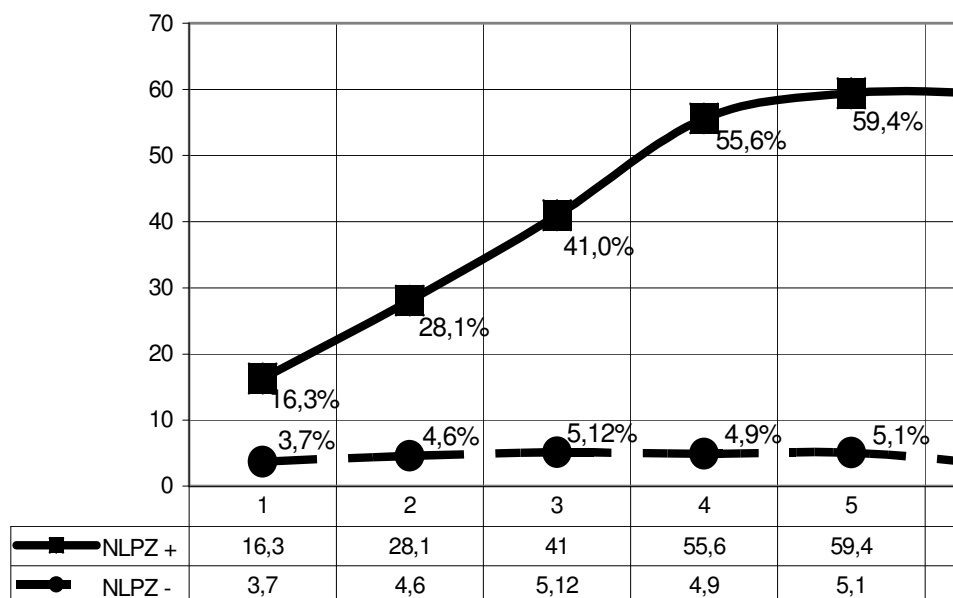
W przypadku pozytywnego wyniku próby dominującym objawem było upośledzenie drożności nosa, które pojawiło się u wszystkich badanych. U dwunastu z nich wystąpił również wyciek z nosa (85,7%). Zdecydowanie rzadziej obecne były natomiast pozostałe objawy, takie jak świąd w nosie (7 przypadków) i kichanie (2 przypadki).

W badaniu rymetrycznym w 15 minut po próbie tylko u jednego chorego stwierdzono istotne ograniczenie objętości jam nosa. Po 30 minutach było już dziewięciu takich pacjentów, a po 45 min. dwunastu. Aż u 13 z 14 pacjentów (92,9%) znamienne spadki objętości jam nosa oceniany w RA i towarzyszące objawy kliniczne obecne były w godzinę po wykonaniu próby, a tylko u jednego pojawiły się po tym czasie.

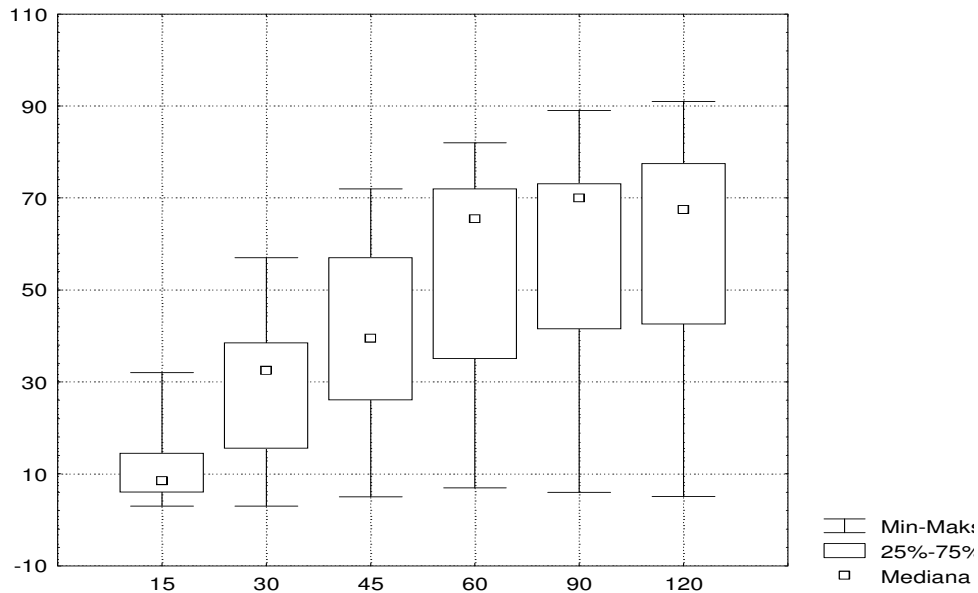
U wszystkich badanych, u których próba wypadła dodatnio znaczny obrzęk błony śluzowej nosa utrzymywał się jeszcze w 120 min. od prowokacji. W grupie kontrolnej zmiany objętości jam nosa w odniesieniu do wartości wyjściowej z wyjątkiem jednego przypadku, w którym próba wypadła dodatnio nie przekraczały kilku procent.

Zmiany obserwowane w RA przedstawiają zamieszczone wykresy.

Rys. 1. Średni odsetkowy spadek objętości jam nosa obserwowany w RA w grupie badanej (NLPZ+) i kontrolnej (NLPZ-)



Rys.2. Zmiany objętości jam nosa obserwowane w RA w grupie badanej w poszczególnych oznaczeniach



Wynik testu Friedmana przy bardzo wysokim poziomie istotności potwierdził istnienie statystycznie istotnej różnicy pomiędzy średnimi zmianami objętości jam nosa dla pomiarów dokonanych w poszczególnych odstępach czasowych w grupie badanej i brak takiej istotności w grupie kontrolnej.

U żadnego z badanych w trakcie obserwacji nie stwierdziliśmy pojawienia się niepożądanych objawów oskrzelowych, a wynik badania spirometrycznego (FEV1) nie zmienił się istotnie w porównaniu ze stanem wyjściowym (nieistotność statystyczna w teście Wilcoxon). Podobnie nie odnotowaliśmy różnic w zachowaniu się tego wskaźnika pomiędzy grupą badaną i kontrolną (nieistotność statystyczna w teście Manna-Whitneya).

OMÓWIENIE

W warunkach leczenia otwartego próba prowokacyjna z aspiryną wykonywana jest bardzo rzadko. Dzieje się tak między innymi dlatego, że w Polsce nie jest zarejestrowany i dopuszczony do obrotu żaden preparat aspiryny lizynowej. Fakt zupełnej nieprzydatności „zwykłej” aspiryny do przeprowadzenia próby stwarza konieczność sprowadzania odpowiedniego leku z zagranicy.

Technika wykonania TPN z AL jest zbliżona do analogicznej próby z alergenem. Zarówno z naszego badania, jak też z badań innych autorów wynika jednak, że objawy kliniczne i odpowiadające im zmiany rejestrowane w badaniach obiektywizujących pojawiają się w innym momencie niż w przypadku alergii. O ile w dodatkowej próbie alergenowej odczyn ze strony błony śluzowej nosa jest bardzo nasilony już po kilku minutach [8], o tyle w próbie z aspiryną maksymalne nasilenie objawów występuje później i utrzymuje się znacznie dłużej.

Na podstawie naszego badania wydaje się, że najlepszym momentem oceny próby (jeżeli założymy ocenę jednorazową) jest 60 minuta po podaniu preparatu do nosa. Wśród naszych chorych był tylko jeden (7,7%), u którego odczyn pojawił się później. Warto zaznaczyć, że zarówno ten pacjent, jak również dwóch innych, u których test wypadł ujemnie przyjmowało preparat przeciwleukotrienny (montelukast). Jak wynika z ostatnich doniesień lek ten może mieć wpływ na wynik TPN z uży-

ciem AL [6], w związku z czym przed jej przeprowadzeniem należałoby go prawdopodobnie odstawić.

W badaniu naszym do obiektywizacji próby wykorzystaliśmy RA. Metoda ta jest coraz częściej stosowana i z powodzeniem zastępuje inne, starsze sposoby oceny, takie jak rynomanometria czy ocena szczytowego przepływu nosowego [3]. Ponieważ w przypadku TPN z AL podstawowym obserwowanym objawem klinicznym był obrzęk błony śluzowej nosa, a więc objaw możliwy do bezpośredniej oceny w RA, metoda ta wydaje się szczególnie godna polecenia, zwłaszcza że samo badanie jest proste, szybkie i prawie nie wymaga współpracy ze strony pacjenta.

W czasie oceny próby u żadnego z badanych pacjentów nie wystąpiła obturacja drzewa oskrzelowego, co potwierdza, że przy stosowaniu zalecanych dawek leku metodą tą uznać można za bezpieczną.

Autorzy dziękują firmie Bayer za przekazanie preparatu Aspisol wykorzystywanego przy wykonywaniu prób prowokacyjnych.

WNIOSKI

1. Próba prowokacji donosowej z aspiryną lizynową stanowi godne polecenia narzędzie przesiewowe do wykrywania zespołu nietolerancji NLPZ u chorych z astmą
2. RA jest dobrym i szybkim sposobem do obiektywizacji tej próby.

PIŚMIENNICTWO

1. Alonso-Llamazares A. i wsp. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy*. 2002; 57 :632-5.
2. Bochenek G. i wsp. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002; 57: 562-5.
3. Casadevall J. i wsp. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry, *Thorax*. 2000; 55: 921-4.
4. Hilberg O., Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl*. 2000; 16: 3-17.
5. Jenkins C. i wsp.. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004; 328: 434-7.
6. Lee DK. i wsp. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 2004; 24: 226-30.
7. Milewski M. i wsp. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 581-6.
8. Modrzyński M, Zawisza E.: Specific nasal provocation tests in patients hypersensitive to mould allergens, *Med Sci Monit*, 2005; 11: 44-8.
9. Patriarca G. i wsp. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy*. 1991; 67: 60-2.
10. Pawłowicz A. i wsp. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 1991; 46: 405-9.

STRESZCZENIE

Test prowokacji donosowej (NPT) z aspiryną lizynową (AL) został wprowadzony stosunkowo niedawno do diagnostyki astmy aspirynowej. Celem pracy było wypracowanie uproszczonej procedury dla przeprowadzania donosowej próby prowokacyjnej z AL, która umożliwiłaby jej szersze zastosowanie jako badania skriningowego.

Badaniem objęto szesnastu pacjentów z astmą aspirynową (12 kobiet i 4 mężczyzn; średnia wieku $48,8 \pm 7,8$ lat) i dziesięciu pacjentów z astmą niewrażliwych na aspirynę (6 kobiet i 4 mężczyzn; średnia wieku $47,1 \pm 10,2$ lat). U wszystkich badanych wykonano próbę prowokacji donosowej z aspiryną lizynową. Wynik próby oceniano w oparciu o pojawiające się objawy kliniczne (świąd w nosie, kichanie, wyciek, blokada nosa). Stopień blokady nosa obiektywizowano w oparciu o wynik AR. Obecność objawów i wyniki pomiarów AR oceniano kilkakrotnie w przedziale czasowym pomiędzy 15 i 120 min od prowokacji.

NPT z AL wywoływał statystycznie istotne nasilenie się objawów klinicznych jak też spadek objętości jam nosa w badaniu AR u chorych nadwrażliwych na aspirynę (w 92,9% przypadków w pierwszej godzinie od prowokacji). Test był dobrze tolerowany przez wszystkich badanych i nie wpływał na stan oskrzeli (brak zmian w FEV1).

NPT jest prostą, bezpieczną i szybką metodą diagnostyczną u chorych z astmą aspirynową, a AR stanowi dobrą metodę dla obiektywizacji testu. Badanie może być wykonywane nawet u astmatyków z obturacją oskrzeli. Chorzy podejrzani o nadwrażliwość na aspirynę, u których NPT wypadł ujemnie wymagają dalszej diagnostyki przy pomocy doustnego lub donosowego testu prowokacyjnego.

ABSTRACT

Nasal provocation tests (NPT) with lysine-aspirin (AL) have lately been introduced for assessment of aspirin intolerant asthma.

This study was undertaken to evaluate the simplified version of NPT with AL for its use in screening diagnostic.

Sixteen patients with aspirin intolerant asthma (12 women and 4 men; middle age $48,8 \pm 7,8$ years), and ten patients with aspirin tolerant asthma (6 women and 4 men; middle age $47,1 \pm 10,2$ years), were studied. All subjects were challenged with lysine acetylsalicylic acid instilled into each nostril of the nose. The clinical response was evaluated based on nasal symptoms score (sneezes, itching, secretion and blockage). The nasal response was measured by acoustic rhinometry. Symptoms and rhinometry curves were recorded between 15 and 120 minute after challenge.

NPT with AL induced a significant increase in symptoms in patients with aspirin intolerant asthma and a significant decrease in nasal volume measured by acoustic rhinometry (in 92,9% after an hour from the start of the test). The nasal challenge was well tolerated by all subjects (no changes in FEV1).

The NPT is a simple, safe, and quick test for diagnosis of AIA and AR is a good method for measuring its results. NPT with AL can be used as a diagnostic test even in asthmatic patients with bronchial obstruction. Patients suspected of aspirin intolerance who have negative NPT results should undergo bronchial or oral challenge tests with aspirin.