

Grażyna Bochenek

CECHY ATOPII WŚRÓD CHORYCH Z NIETOLERANCJĄ NIESTERYDOWYCH LEKÓW PRZECIWZAPALNYCH

Rozprawa doktorska

Promotor pracy: Doc. dr hab. Ewa Niżankowska
z Kliniki Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik Kliniki: Doc. dr hab. Ewa Niżankowska
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Andrzej Szczeklik

Kraków 1994

Bibl. Medyczna CM UJ



1816095462

Mojemu Promotorowi

Pani Doc. dr hab. Ewie Nizankowskiej składam serdeczne podziękowania za opiekę, pomoc i cenne rady udzielone mi podczas realizacji niniejszej pracy.

Jednocześnie dziękuję

Panu Rektorowi Prof. dr hab. Andrzejowi Szczeklikowi za życzliwe uwagi i wskazówki dotyczące tej pracy.

SPIS TREŚCI

1. Wstęp	4
2. Założenia i cel pracy	14
3. Materiał i metody badania.	15
4. Wyniki badań	21
5. Dyskusja.	33
6. Wnioski	46
7. Streszczenie	47
Piśmiennictwo	50

1. WSTĘP

1.1. Atopia

Atopia (z języka greckiego – dziwaczna choroba) jest pojęciem wprowadzonym do medycyny przez Coca i Cooke w 1923 r. dla określenia skazy ustrojowej, polegającej na rodzinnej predyspozycji do reagowania w nieprawidłowy sposób na niektóre substancje otaczającego środowiska – alergen [23, 94]. W czasach, gdy dokonano tych spostrzeżeń, przypuszczano, iż w surowicy osób atopowych istnieją specyficznie reagujące z alergenami substancje zwane wówczas reaginami. Dopiero jednak Praustnitz i Küstner w 1921 r. udowodnili klinicznie ich obecność w surowicy [95]. Stwierdzili oni bowiem, że wstrzyknięcie osobie zdrowej surowicy osoby uczulonej na dany alergen wywołuje u tej pierwszej taką samą reakcję skórą (bąbel–rumień), jakby była ona na ten alergen uczulona. Wykazali więc, że w surowicy osób z alergią znajdują się substancje odpowiedzialne za wywoływanie reakcji uczuleniowych. Spostrzeżenie to zapoczątkowało intensywne poszukiwania tych substancji w surowicy krwi. Jednakże dopiero w ponad 40 lat później, tj. w 1967 r. małżeństwo Ischizaka w Denver, Colorado oraz Johansson, Bennich i Wide w Uppsali, niezależnie od siebie utożsamili właściwości immunologiczne i biologiczne reagin z nową klasą immunoglobulin, które nazwano immunoglobulinami E (IgE) [49, 55, 64, 115].

Atopia jest dziś rozumiana jako występująca rodzinnie osobnicza zdolność do nadmiernej produkcji IgE w odpowiedzi na niewielkie ilości występujących powszechnie w środowisku alergenów, najczęściej wziewnych [13, 25, 26]. Zdrowi osobnicy nie reagują na te alergen w tak małych stężeniach lub też szybko nabierają na nie tolerancji, podczas gdy u osób atopowych może rozwinąć się: astma, katar alergiczny czy atopowe zapalenie skóry.

O tym, jak często wykrywamy atopię, decydują kryteria przyjęte do jej rozpoznawania. Ogólnie uznawane cechy to charakterystyczny wywiad osobniczy i rodzinny dotyczący chorób atopowych, dodatnie wyniki testów skórnych z podstawowymi alergenami wziewnymi, podwyższone wartości całkowitego poziomu IgE w surowicy oraz obecność w surowicy krwi swoistych IgE przeciwko określonym alergenom.

W zależności od rodzaju i liczby branych pod uwagę cech, częstość atopii może być różna. Schorzenia atopowe należą do bardzo rozpowszechnionych chorób współczesnej cywilizacji. Częstość występowania atopii w populacji ocenia się średnio na 20–30% [25, 82]. Wzrasta ona wraz z wiekiem, osiągając szczyt wśród kilkunastoletniej młodzieży, po czym częstość jej występowania maleje [82]. Różnorodna klinicznie ekspresja atopii wydaje się być wynikiem nakładania się wpływów środowiska na odpowiednie predyspozycje genetyczne.

Częstsze występowanie schorzeń atopowych w rodzinach zaobserwowano już kilkaset lat temu. W 1200 r. Maimonides zauważył w rodzinach egipskich przekazywanie astmy oskrzelowej z pokolenia na pokolenie [24]. W początkach obecnego stulecia w 1916 r. Cooke i Vander Veer opublikowali po raz pierwszy pracę na temat genetycznego podłoża astmy oskrzelowej i kataru siennego [78]. Prześledzili oni wywiady rodzinne kilkuset osób z tymi chorobami i wysunęli hipotezę, że atopia dziedziczy się zgodnie z prawami Mendla w sposób autosomalny dominujący. Według ich oceny, jeśli jedno z rodziców było alergikiem, 50% ich dzieci miało choroby alergiczne, natomiast w przypadku choroby u obojga rodziców, chorowało aż 75% ich potomstwa. Te, wydawałoby się, dość proste reguły dziedziczenia atopii komplikowały obserwacje rodzin, w których nie udawało się znaleźć tak logicznych reguł. Było to powodem stworzenia dla tych przypadków przez Schwarza oraz Weinera dominującego modelu dziedziczenia atopii z niepełną penetracją [24].

Badania lat następnych oscylowały pomiędzy dominującymi i recesywnymi sposobami dziedziczenia i brały pod uwagę istnienie jednego domniemanego "genu atopii". W przypadku rodzin, w których dokładna analiza dziedziczenia atopii w oparciu o wywiad chorobowy nie stosowała się do reguł Mendla, wysunięto hipotezę wiclogenowego modelu dziedziczenia [21, 40, 109].

Po odkryciu IgE, do oceny dziedziczenia atopii, zaczęto posługiwać się również tą cechą. Marsh i wsp. [78], obserwując rodziny, w których dzieci z wysokim stężeniem IgE w surowicy posiadały zdrowych rodziców, uznali recesywny model dziedziczenia za najbardziej prawdopodobny. Gerrard i wsp. zaproponowali istnienie dominującego genu supresorowego, który miałby hamować produkcję dużych ilości IgE [73, 93]. Badania w latach następnych, dotyczące genetycznej kontroli produkcji wysokich stężeń całkowitego IgE, przemawiały za recesywnym modelem dziedziczenia tej cechy [73].

Kompromisowe wydawało się podejście Blumenthala i wsp., którzy stwierdzili, że za wysokie stężenia całkowitego IgE w surowicy, odpowiedzialny jest w jednych rodzinach gen dominujący, a w innych recesywny [9]. Borecki i wsp. zaobserwowali, że sposób dziedziczenia atopii jest różny, w zależności od tego, jaką cechę atopii bierze się pod uwagę [10]. Otóż, jeżeli w badanej populacji uwzględniano wyłącznie poziom IgE w surowicy, to sposób dziedziczenia odpowiadał najbardziej autosomalnemu recesywnemu. Jeżeli natomiast w analizie uwzględniono dodatkowo objawy chorobowe, to dominujący model dziedziczenia atopii znacznie lepiej odpowiadał uzyskiwanym wynikom.

Osiągnięcia ostatnich lat z dziedziny genetyki pozwoliły na bardziej precyzyjne i szczegółowe potraktowanie zagadnienia dziedziczenia atopii. Wykorzystanie najnowszych metod genetyki molekularnej umożliwia zlokalizowanie związanego z daną chorobą locus genowego w określonym chromosomie. W 1988 r. Cookson i Hopkin z Oxfordu prześledzili występowanie cech atopii wśród 239 członków 40 rodzin dwupokoleniowych i 3 rodzin wielopokoleniowych [26]. Za osobę atopową uznawali badanego spełniającego co najmniej jedno z powyższych kryteriów: 1. dodatni jeden test skórny z co najmniej jednym alergenem, 2. przynajmniej jeden pozytywny wynik dla specyficznego IgE, 3. poziom całkowitego IgE w surowicy przekraczający wartość dwóch odchyłeń standardowych ponad średnią dla normalnej populacji. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy rodowodów oraz obliczeń statystycznych wysunęli oni hipotezę, że atopia dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący [26, 60]. W następnym roku przedstawili oni szczegółowe wyniki swoich badań genetycznych [28]. Wynikało z nich, że istnieje silne sprzężenie genetyczne (*lod score* 5.58) pomiędzy atopią (rozumianą w przedstawiony powyżej sposób) a locus genowym na dłuższym ramieniu chromosomu 11 (11q13). W tym obszarze miałyby znajdować się gen regulujący syntezę IgE identyfikowany za pomocą markera p *lambda* MS.51 (D11S97). Podobne wyniki uzyskali w 1991 r. Shirakawa i wsp. [107]. W kolejnych jednak badaniach genetycznych prowadzonych w USA [91], Japonii [57], a nawet innych ośrodkach brytyjskich [73] nie udało się potwierdzić prezentowanych przez grupę oksfordzką sprzężeń pomiędzy atopią, a określonym locus genowym na chromosomie 11q. Nasunęło to więc przypuszczenie, że podłoże genetyczne atopii jest bardziej heterogenne, niż pierwotnie sądzono, a hipotetyczny gen na chromosomie 11 może być

częściej związany z określoną populacją.

Próba wytłumaczenia tych niezgodności są kolejne wspólne prace autorów brytyjskich i japońskich, w których Cookson, Shirakawa i wsp. wykazali, że ryzyko ujawnienia się atopii u dzieci jest większe w przypadku atopii matki niż ojca [29]. Przypuszczalnie jest to spowodowane faktem, że transmisja atopii poprzez locus genowe na chromosomie 11 odbywa się w linii matczynej. Potwierdzać to może analiza par rodzeństwa z atopią. Otóż takie pary znamienne częściej, niż wynikałoby to z obliczeń statystycznych, dziedziczyły związany z atopią allel od matki. Fakt większej roli matki w zwiększaniu ryzyka atopii u dziecka można by częściowo tłumaczyć zjawiskiem wyłączenia ekspresji genu atopii w alleach pochodzących od ojca (tzw. *genomic imprinting*), a więc niepełną penetracją tego genu [29]. W takiej sytuacji zarówno dziedziczenie dominujące, recesywne jak i wielogenowe może być obserwowane przy przekazywaniu tej samej cechy, w zależności od badanej rodziny i pokolenia. Z drugiej zaś strony różne wpływy humoralne oraz czynniki środowiskowe mogą poprzez łożysko, już w macicy wpływać na system produkcji IgE u płodu [69]. Brak jest natomiast biologicznego kontaktu z ojcem na tej drodze. Również po urodzeniu kontakt noworodka z matką jest bardziej ścisły, choćby poprzez karmienie piersią.

Wszelkim niezgodnościom niewątpliwie sprzyja duża różnorodność chorób atopowych i słaba jeszcze znajomość wzajemnych relacji pomiędzy atopowymi chorobami układu oddechowego i skóry. Istotne znaczenie wydaje się mieć doniesienie grupy oksfordzkiej z 1993 r., jakoby na chromosomie 11q13, w ścisłym sprzężeniu genetycznym z identyfikowanym wcześniej genem predysponującym do atopii, znajdował się gen dla białkowej podjednostki β receptora o wysokim powinowactwie dla IgE (Fc ϵ RI) [99]. Znana rola tego receptora w indukowanej alergenem degranulacji komórek tucznych i uwalnianiu cytokin nasilających produkcję IgE nasuwa przypuszczenie, że może to właśnie gen dla powyższego receptora należałoby utożsamiać z domniemanym "genem atopii" ? Możliwe, że polimorfizm genetyczny tego receptora jest powodem dużej zmienności odpowiedzi immunologicznej z udziałem IgE. Warto jeszcze zwrócić uwagę, że znajduje się on zarówno na powierzchni mastocytów odgrywających ważną rolę w nadwrażliwości typu natychmiastowego, jak i na powierzchni komórek Langerhansa będących komórkami prezentującymi antygen w skórze. Być może dzięki temu odkryciu zostanie postawiony pomost między

komponentami reakcji natychmiastowej w atopii, z jakimi spotykamy się w astmie i katarze alergicznym oraz reakcji opóźnionej związanej z atopowym zapaleniem skóry.

Czynniki genetyczne regulujące swoistą odpowiedź IgE wobec określonych antygenów, wydają się być odrębne od tych, które kierują syntezą IgE całkowitego. Najprawdopodobniej odgrywa tu rolę zespół genów zgodności tkankowej HLA klasy II (HLA-D) zlokalizowany na ramieniu krótszym chromosomu 6 (6p). Ten polimorficzny kompleks odgrywa ważną rolę w zapoczątkowaniu specyficznej humoralnej odpowiedzi immunologicznej poprzez pośredniczenie w prezentowaniu antygeny odpowiednim receptorom na powierzchni limfocytów T *helper*, które następnie pobudzają odpowiednie limfocyty B do produkcji swoistej dla danego alergenu immunoglobuliny E.

Badania Marsha i wsp. wykazały, że istnieje wyraźne sprzężenie genetyczne pomiędzy allelem HLA-DR2 a reaktywnością w testach skórnych na alergen pyłku ambrozji *Ambrosia artemisifolia* (*Amb a V*) [77, 79]. Stwierdzono bowiem, że aż 95% osób uczulonych na ambrozię posiadało allel DR2, w przeciwieństwie do 22% osób z tym allelem, które nie były uczulone [108]. Równie znamienne wiązanie znaleziono pomiędzy występowaniem specyficznej odpowiedzi IgE wobec trzech wysokooczyszczonych alergenów rajgrasu *Lolium perenne* (*Lol p I, II, III*) a antygenem HLA-DR3 [114].

Oddziaływanie środowiska może wpływać na kształtowanie się atopowego fenotypu u danej osoby jeszcze przed jej urodzeniem. Stwierdzono m. in., że palenie papierosów przez matkę podczas ciąży zwiększa ryzyko rozwoju schorzeń atopowych u jej dziecka [67]. Istnieją rozbieżności co do roli miesiąca urodzenia w kształtowaniu się atopii u danej osoby. Większość autorów uważa, że pora roku, w której noworodek przychodzi na świat, a co się z tym wiąże jego kontakt z obecnymi w tym czasie alergenami wziewnymi, może odgrywać istotną rolę w powstawaniu w przyszłości uczulenia na te alergeny [3, 22, 59, 67]. Inni nie potwierdzają tych spostrzeżeń [100]. Również kontakt we wczesnym dzieciństwie ze zwierzętami domowymi (kotem, psem) sprzyja kształtowaniu się fenotypu atopowego i uczulenia na sierść i naskórek tych zwierząt w późniejszym okresie życia [22]. Istotną rolę wydaje się też odgrywać ekspozycja noworodka na określone alergeny pokarmowe, w tym również zawarte w mleku matki. Może to mieć znaczenie zwłaszcza u dzieci obciążonych rodzinnie schorzeniami atopowymi [4, 67]. Kjellman uważa, że infekcje wirusowe dróg oddechowych we wczesnym dzieciństwie mogą sprzyjać powstawaniu astmy [67]. Zarówno infekcje

wirusowe, jak i składniki dymu tytoniowego czy też różne substancje chemiczne zawarte w zanieczyszczeniach atmosferycznych (SO_2 , NO_2 , O_3 , formaldehyd) mogą prowadzić do zwiększonej reaktywności oskrzeli i astmy [4, 15]. Tak więc szereg zjawisk związanych z rozwojem cywilizacji może być odpowiedzialnych za narastanie częstości atopii w przestrzeni ostatnich 15–20 lat.

1.2. Atopia a nadwrażliwość na leki

Częstość alergii polekowych obserwowanych w codziennej praktyce klinicznej stale wzrasta. Vervloet i wsp. oceniają, że występują one u ok. 15% ludzi dorosłych [52, 132], natomiast de Weck uważa, że zdarzają się one u 5–35% pacjentów w zależności od badanej populacji, jej wieku i liczby stosowanych leków [37]. Pomimo, że w reakcjach tych współuczestniczą różne mechanizmy patogenetyczne, to w wielu przypadkach pozostają one nadal ostatecznie nie wyjaśnione.

Odczyny immunologiczne mogą być wywołane przez sam lek, produkty jego metabolizmu lub przez połączenie leku z nośnikiem białkowym [34]. Do pełnych alergenów należą np. insulina lub surowice obcogatunkowe. Znacznie częściej jednak lek lub jego metabolit spełnia rolę haptenu i działa alergizująco dopiero po związaniu się z odpowiednim białkiem ustrojowym.

W praktyce klinicznej polekowe odczyny alergiczne mogą odpowiadać każdemu z czterech klasycznych odczynów immunologicznych I–IV wg Gella i Coombsa [30, 35]. Oprócz zjawisk typowo alergicznych spotykamy się z tzw. reakcjami pseudoalergicznymi, które pod względem klinicznym przypominają reakcje alergiczne, ale u ich podłoża nie leży żaden z wymienionych powyżej mechanizmów immunologicznych [86].

Spośród wielu reakcji nadwrażliwości na leki szereg badań poświęcono alergii penicylinowej, alergii na leki zwiotczające mięśnie oraz na insulinę [5, 7, 20, 36].

Reakcje popenicylinowe występują u ok. 0,7–10% chorych, otrzymujących ten lek [37, 112] i mogą się rozwijać w oparciu o każdy z czterech znanych mechanizmów immunologicznych [36]. Najczęściej występują objawy wstrząsu anafilaktycznego, u podłoża którego leży reakcja typu I. Testy skórne z tzw. większymi determinantami

antygenowymi penicyliny wypadają wówczas dodatkowo [118], a w surowicy można wykryć swoiste IgE skierowane przeciwko tym antygenom [68]. Przy wykonywaniu testów skórnych oraz badaniu *in vitro* istnieje więc możliwość wykrycia osób obarczonych ryzykiem niebezpiecznych reakcji popenicylinowych i tym samym możliwość zapobiegania tym powikłaniom.

Zarówno w przypadku alergii penicylinowej, jak i nadwrażliwości na jakikolwiek inny lek nasuwa się pytanie, czy atopia w szczególny sposób predysponuje do tego typu reakcji. Otóż w przypadku uczuleń na penicylinę nie udało się w większości przypadków wykazać istotnego związku z atopią [68].

Reakcje immunologiczne typu natychmiastowego leżą również u podłoża alergii na leki zwiotczające mięśnie (myorelaksanty) [38, 51]. Potwierdzają to dodatnie testy skórne z tymi lekami oraz obecność swoistych IgE w surowicy [38, 51]. Także w tym przypadku większość autorów przyjmuje, że atopia nie jest czynnikiem ryzyka w nadwrażliwości na myorelaksanty [20, 52, 132]. Tylko w niektórych publikacjach uważa się ten związek za dyskusyjny [89].

Reakcje alergiczne na streptokinazę mają także charakter reakcji mediowanej przez IgE; tym bardziej, że streptokinaza ma strukturę białkową. Uważa się, że atopia nie predysponuje w szczególny sposób do niekorzystnych reakcji na streptokinazę [132].

Poinsulinowe reakcje alergiczne mogą być zarówno miejscowe o charakterze zaczerwienienia, obrzęku i świądu w miejscu wstrzyknięcia, jak i uogólnione pod postacią uogólnionej pokrzywki lub wstrząsu anafilaktycznego. Potwierdzeniem dla reakcji typu I jest stwierdzenie obecności swoistych przeciwciał przeciwinśulinowych typu IgE w surowicy uczulonych pacjentów [7, 134]. Mimo że insuliny ludzkie są mniej immunogenne niż insuliny pochodzenia zwierzęcego, opisywano również reakcje uogólnione po rekombinowanych ludzkich insulinach, spowodowane zmienioną trzeciorzędową strukturą tych preparatów [18, 44, 45, 48]. W przypadkach podejrzanych o alergię na insulinę istnieje możliwość wykonania testów skórnych z różnymi rodzajami insulin oraz oznaczenie swoistych przeciwciał przeciwinśulinowych [7]. W przeciwieństwie do poprzednich reakcji polekowych, w tym przypadku większość autorów uważa, że osobnicy atopowi są szczególnie predysponowani do reakcji poinsulinowych [18, 45, 132].

Lateks, produkt powstały z naturalnego soku drzew kauczukowych, stanowi suro-

wiec do produkcji sprzętu medycznego. W ostatnim czasie obserwuje się narastanie przypadków alergii na tę substancję pod postacią pokrzywki, obrzęku naczynioruchowego, kataru, astmy, a nawet zgonów wśród objawów wstrząsu anafilaktycznego [66, 71, 102, 126]. U osób uczulonych testy skórne z odpowiednimi preparatami lateksu wypadają dodatnio, a w ich surowicy można wykryć swoiste IgE [66, 71, 111]. W tym przypadku również przeważa pogląd, że atopia sprzyja rozwojowi uczuleń na lateks [132].

Rola atopii wydaje się być także istotna w sytuacji niepożądanych reakcji na dekstran lub jodowane środki kontrastowe [89, 132], pomimo, że reakcje te nie mają charakteru czysto immunologicznego, a w przypadku jodowanych środków kontrastowych są to najczęściej reakcje pseudoalergiczne z udziałem układu dopełniacza [35].

1.3. Atopia a nadwrażliwość na niesterydowe leki przeciwzapalne

Niepożądane reakcje po niesterydowych lekach przeciwzapalnych (NSLPZ) stanowią poważny problem kliniczny. Współczesne badania wymieniają aspirynę i inne NSLPZ w czołówce dziesięciu leków najczęściej wywołujących objawy uboczne [83, 124]. Dwoma typowymi postaciami nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne są astma aspirynowa i nadwrażliwość na leki pyrazolonowe. Wiele wskazuje na to, że są to dwa odrębne zespoły o różnej patogenezie i manifestacji klinicznej [30, 33, 121, 124].

Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę i inne NSLPZ (astma aspirynowa) stanowi charakterystyczny zespół kliniczny [32, 83, 101, 120]. Pierwsze objawy tej choroby pojawiają się zazwyczaj pomiędzy 20 a 40 rokiem życia, częściej u kobiet, w postaci uporczywego wodnistego nieżyty nosa. Po kilku latach jego trwania wytwarzają się polipy nosa oraz zaczynają występować napady astmy oskrzelowej. Nietolerancja aspiryny pojawia się najczęściej w kilka lat po wystąpieniu pierwszych ataków astmy oskrzelowej. Manifestuje się ona charakterystycznie: napadem astmy, któremu zwykle towarzyszy katar, nastrzyknięcie spojówek oraz rumień głowy i szyi. Reakcje bywają groźne i pojedyncza dawka terapeutyczna aspiryny może doprowadzić do gwałtownego skurczu oskrzeli, wstrząsu, utraty przytomności i zatrzymania oddechu.

Astmę aspirynową spotykamy u ok. 4–28% dorosłych astmatyków [83, 101, 121, 125]. Indukowanie napadów astmy przez aspirynę i inne NSLPZ jest najprawdopodobniej następstwem zahamowania przez nie kluczowego enzymu w cyklu przemian kwasu arachidonowego – cyklooksygenazy [83, 116, 124] i może być związane z wtórną nadprodukcją leukotrienów [116]. Nadwrażliwość na aspirynę nie byłaby więc w tym zespole wynikiem typowej reakcji immunologicznej typu I mediowanej przez IgE, ale wynikałaby z działania farmakologicznego tych leków [129].

W drugiej grupie pacjentów nadwrażliwych wyłącznie na niektóre leki pyrazolonowe (noramidopiryna i/lub aminofenazon) objawy kliniczne są odmienne: najczęściej po zażyciu jednego z powyższych leków występuje wstrząs anafilaktyczny, uogólnione zmiany skórne (obrzęk angioneurotyczny, pokrzywka), rzadko zaś duszność astmatyczna. Chorzy ci dobrze tolerują aspirynę i inne NSLPZ, w tym również niektóre leki pyrazolonowe (fenylbutazon, sulfinyprazon) [30, 31, 33]. Testy skórne z noramidopiryną i/lub aminofenazonem często wypadają u tych osób dodatnio, a u znacznej liczby osób stwierdza się krzyżową reaktywność skórą na oba preparaty [124]. Tak więc nadwrażliwość ta wydaje się być ograniczona do niektórych leków pyrazolonowych, o zbliżonej strukturze chemicznej. Mechanizm tych reakcji nie jest do końca poznany, ale przedstawione powyżej obserwacje kliniczne mogą przemawiać za istotną w ich patogenezie rolę reakcji alergicznej typu natychmiastowego [30, 33].

Większość autorów klasyfikowało dotąd astmę aspirynową jako wewnątrzpochodną [101, 116, 122]. Samter i Beers w 1968 r., opierając się na wywiadzie osobniczym i rodzinnym oraz wynikach testów skórnych, stwierdzili, że wśród pacjentów z astmą aspirynową zaledwie 3% wykazywało cechy atopii [98]. Natomiast w 1973 r. Samter oceniał wyłącznie testy skórne u chorych z nietolerancją aspiryny i wypadły one dodatnio wśród 11,3% badanej populacji chorych [97]. Giraldo i wsp. w 1969 r. uzyskali dodatnie testy skórne u 50% osób z nietolerancją aspiryny, a rodzinny wywiad atopowy zgłaszało 65,6% spośród tych chorych [47]. Falliers w 1973 r. stwierdziła wręcz, że chorzy z astmą aspirynową są zdecydowanie nieatopowi i istnieje ujemna korelacja pomiędzy występowaniem astmy aspirynowej a jakimikolwiek cechami atopii [42]. Chaffe i wsp. w 1973 r. uzyskali wśród pacjentów z nietolerancją aspiryny dodatnie testy skórne w 65% przypadków, a 51% badanych zgłaszało w wywiadzie rodzinnym choroby atopowe [19]. Z kolei Gu i wsp. w 1990 r., opierając się na małej populacji 14

chorych z astmą aspirynową, wysunęli wniosek, że atopia jest częsta, bo aż 13 chorych, czyli 93% miało jej znamiona [50].

W nadwrażliwości na leki pyrazolonowe nie badano dotychczas systematycznie podłoża atopowego. Jedyne Czerniawska-Mysik w 1980 r., opierając się na wynikach wywiadu rodzinnego i testach skórnych, wykazała, że częstość atopii u w.w. osób wynosi ok. 30% (dodatni wywiad atopowy u 28%, dodatnie testy skórne u 31%) i jest tylko niewiele wyższa niż w grupie chorych z astmą aspirynową [30, 31]. Vervloet i Pradal uważają zaś, że atopia nie stanowi czynnika ryzyka zarówno u pacjentów z astmą aspirynową, jak i nadwrażliwych na leki pyrazolonowe [132].

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Znaczenie atopii, jako czynnika usposabiającego do niepożądanych reakcji na NSLPZ, nie było dotąd systematycznie badane. Publikowane wyniki są bardzo rozbieżne. Wydaje się to wynikać zarówno z braku zastosowania ostrych kryteriów diagnostycznych samej astmy aspirynowej (brak potwierdzenia nietolerancji w testach ekspozycyjnych) oraz nadwrażliwości na leki pyrazolonowe, jak i z dawnych, istniejących w literaturze medycznej rozbieżności w definicji atopii. W jej określeniu opierano się głównie na wywiadzie i testach skórnych, sporadycznie badano poziom całkowitego IgE.

Zagadnienie to ma nie tylko istotne znaczenie poznawcze, ale i praktyczne. Dokładniejsza jego znajomość pozwoliłaby ustalić, czy osoby z cechami atopii są szczególnie predysponowane do niepożądanych reakcji po zażyciu aspiryny i innych inhibitorów cyklooksygenazy i czy wskazane są u nich szczególne środki ostrożności przy stosowaniu w.w. leków. W przypadku nadwrażliwości na leki pyrazolonowe zagadnienie to wydaje się tym bardziej godne dokładniejszego poznania, iż u jej podłoża leżą prawdopodobnie reakcje alergiczne z udziałem IgE. Według niektórych autorów częściej też u tych osób występują objawy nadwrażliwości na inne leki [31].

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Jak często występuje atopia w dwóch odmiennych patogenetycznie zespołach nadwrażliwości na NSLPZ, tj. w astmie aspirynowej i nadwrażliwości na leki pyrazolonowe ?
2. Jakie istnieją różnice w częstości występowania atopii pomiędzy obiema grupami osób z nadwrażliwością na NSLPZ a grupą kontrolną osób zdrowych, bez nadwrażliwości na NSLPZ ?
3. Czy sposób i kryteria przyjęte do definiowania atopii wpływają na uzyskiwane w badaniach różnice w częstości występowania atopii na przykładzie dwóch w.w. grup badanych ?
4. Czy atopię można uważać za czynnik ryzyka w występowaniu niepożądanych reakcji po zażyciu NSLPZ ?

3. MATERIAŁ I METODY BADANIA

3.1. Badani

Badania przeprowadzono łącznie u 170 osób w następujących grupach:

- a) Chorzy na astmę oskrzelową z nietolerancją aspiryny i niektórych innych NSLPZ: 78 osób, w tym: 55 kobiet i 23 mężczyzn, w wieku od 21 do 62 lat (średnio 42,6 lat). U wszystkich badanych nietolerancja aspiryny manifestowała się dusznością astmatyczną, a 41 spośród nich (52,6%) zgłaszało również obecność wodnistego kataru po zażyciu tego leku. U wszystkich chorych rozpoznanie zostało potwierdzone za pomocą doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną [32, 83]. Czas trwania astmy wynosił w tej grupie od 1 do 47 lat, a okres od wystąpienia pierwszych objawów nietolerancji aspiryny wynosił od 10 miesięcy do 36 lat. Ataki duszności astmatycznej po noramidopirynie i/lub aminofenazonie, przypominające swym charakterem ataki duszności po aspirynie, podawało w wywiadzie 44 chorych (56,4%).
- b) Chorzy z nadwrażliwością na noramidopirynę i/lub aminofenazon: 42 osoby, w tym: 38 kobiet i 4 mężczyzn, w wieku od 20 do 68 lat (średnio 42,4 lata). Nadwrażliwość na te dwa leki pyrazolonowe ustalono na podstawie wywiadu oraz testów skórnych z noramidopiryną i /lub aminofenazonem. U 6 osób (14,3%) z tej grupy rozpoznawano łagodną astmę oskrzelową, u 5 osób (11,9%) sezonowy katar alergiczny, przy czym w 2 przypadkach były to te same osoby. Objawy nadwrażliwości na leki pyrazolonowe różniły się znacznie swą intensywnością u poszczególnych osób. W 22 przypadkach (52,4%) badani podawali w wywiadzie wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego ze spadkiem ciśnienia tętniczego i utratą przytomności, najczęściej w ciągu 5–15 min. po zażyciu leku. Najczęstszym zgłaszanym objawem była uogólniona, często wielokrotnie nawracająca pokrzywka z towarzyszącym świądem, którą zgłaszało 35 osób (83,3%). Nieco mniej, bo 33 osoby (78,6%) podawało w wywiadzie obrzęki tkanki podskórnej, a 21 osób (50,0%) objawy mogące sugerować obrzęk krtani. Czas wystąpienia pierwszych objawów nadwrażliwości od daty przeprowadzania badań wahał się od 1 miesiąca do 39 lat,

natomiast ostatni epizod miał miejsce od 1 miesiąca do 17 lat przed rozpoczęciem badań. U 41 pacjentów (97,6%) dodatni wynik testów skórnych z noramidopiryną i/lub aminofenazonem potwierdzał zgłaszane w wywiadzie objawy nadwrażliwości na leki pyrazolonowe (sposób wykonywania testów omówiono w metodach badań). Wszyscy chorzy zgłaszali dobrą tolerancję aspiryny. U 38 została ona potwierdzona w toku doustnych prób ekspozycyjnych z tym lekiem [32, 83].

- c) Grupę kontrolną stanowiło 50 osób: 35 kobiet i 15 mężczyzn, w wieku od 20 do 67 lat (średnio 38,8 lat), nie podających w wywiadzie niepożądanych reakcji po aspirynie i innych NSLPZ. Grupa ta była pod względem wieku porównywalna z każdą z obu grup badanych. Natomiast pod względem płci była dobrana do grupy osób z nietolerancją aspiryny, ponieważ grupa z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe składała się w zdecydowanej większości z kobiet.

3.2. Metody badań stosowanych do oceny atopii

3.2.1. Wywiad atopowy

Szczegółowy wywiad dotyczący występowania schorzeń atopowych u badanego oraz w jego rodzinie przeprowadzano w oparciu o specjalnie do tego celu przeznaczony kwestionariusz wg Merrett'a i wsp. [81].

W wywiadzie osobniczym pytano o występowanie napadów astmy pod postacią duszności lub świszczącego oddechu po kontakcie z sezonowymi lub całorocznymi powszechnymi alergenami wziewnymi, m.in.: pyłkami roślin, alergenami zwierzęcymi i innymi. Bardzo ostrożnie oceniano i kwalifikowano zgłaszane uczulenia na kurz domowy. Ze względu na bardzo szeroko rozumiane przez ankietowanych pojęcie kurzu, odrzucano wszystkie przypadki niejednoznaczne, które bardziej przemawiały za reakcją na zanieczyszczenia atmosferyczne niż na alergen kurzu domowego. Według podobnych kryteriów rozpoznawano na podstawie wywiadu i typowego obrazu klinicznego katar alergiczny, alergiczne zapalenie spojówek i atopowe zapalenie skóry.

W wywiadzie rodzinnym pytano o występowanie powyższych objawów w najbliższej i dalszej rodzinie badanego.

3.2.2. Testy skórne

Punktowe testy skórne wykonywano z wodnymi wyciągami 16 alergenów wziewnych: roztoczy kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*), kurzu domowego, pleśni *Alternaria* i *Cladosporium*, pierza, naskórka i sierści konia, psa i kota, wełny owczej, słomy, siana, mieszanych pyłków traw, mieszanych pyłków drzew, chwastów: pokrzywy (*Urtica dioica*) i babki (*Plantago lanceolata*), firmy Smith-Kline Beecham Pharmaceuticals, Wlk. Bryt. Kontrolę pozytywną stanowił chlorowoderek histaminy (1 mg/ml), a negatywną oryginalny płyn kontrolny z zestawu.

Testy wykonywano na dłoniowej powierzchni przedramienia sterylnym lancetem do testów "prick" o dł. ostrza 1 mm, firmy Dome-Hollister Stier, Francja. Wyniki odczytywano po 15 min. Obliczano średnicę bąbla wg wzoru $D=(A+B):2$, w którym D oznacza średni wymiar odczynu, A jest wymiarem największej średnicy odczynu, a B średnicy przecinającej A pod kątem prostym w połowie jego długości. Za wynik dodatni testu punktowego przyjmowano średnicę bąbla większą o co najmniej 3 mm od wyniku ujemnej kontroli.

Osobę kwalifikowano jako posiadającą cechę atopii, gdy stwierdzano u niej co najmniej 1 dodatni wynik testu skórniego o tej średnicy.

Przed wykonaniem testów wstrzymywano badanym niektóre leki na czas zależny od ich działania farmakologicznego: krótko-działające antyhistaminiki – 3 dni, ketotifen, hydroksyzynę i trójcykliczne antydepresanty – 2 tygodnie, długo-działające leki antyhistaminowe (astemizol) na co najmniej 6 tygodni [12, 76].

3.2.3. Swoiste IgE

Oznaczano w surowicy poziom swoistych IgE dla 5 aeroalergenów: kurzu domowego, roztoczy kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*), traw: tymotki łąkowej (*Phleum pratense*) i kupkówki pospolitej (*Dactylis glomerata*) oraz brzozy (*Betula verrucosa*) metodą fluorescencyjną testem FAST, firmy Bio-Whittaker (3M), USA.

Dla interpretacji wyników stosowano podział na następujące klasy według stężenia badanej immunoglobuliny:

klasa	stężenie IgE swoistego
0	< 0,35 IU/ml
1	0,35– 0,75 IU/ml
2	0,76–2,99 IU/ml
3	3,00–17,5 IU/ml
4	>17,5 IU/ml

Za wynik dodatni uważano stężenie albo w klasie co najmniej 1 albo co najmniej 2 w zależności od przyjmowanych kryteriów.

3.2.4. Całkowite IgE

Stężenie całkowitego IgE w surowicy oznaczano metodą nefelometryczną, z użyciem zestawów NA-Latex IgE, firmy Behring, Niemcy.

Ze względu na to, że rozkład wartości całkowitego IgE w ogólnej populacji nie wykazuje rozkładu normalnego, do przedstawienia wyników wykorzystano wartości średniej geometrycznej dla tego parametru.

Ponadto przyjmowano umownie określone graniczne wartości IgE, a wyższy od nich wynik uznawano za dodatnie kryterium atopii.

Przyjęto następujące wartości graniczne:

- 87 IU/ml, czyli 2 odchylenia standardowe powyżej średniej geometrycznej dla normalnej populacji, uwzględniane przez Cooksona i wsp. [28, 58].
- 100 IU/ml – kryterium najczęściej spotykane w literaturze, zalecane także przez firmę Behring [17, 82, 87, 94, 136].
- 261 IU/ml, czyli 2 odchylenia standardowe powyżej średniej geometrycznej dla grupy kontrolnej ocenianej w niniejszej pracy.

3.3. Metody wykonywania testów skórnych z noramidopiryną i aminofenazonem

Wykonywano testy skórne ze wzrastającymi rozcieńczeniami w.w. leków. Rozpoczynano od testów punktowych "prick" w rozcieńczeniu 0,1% (gdy pacjent zgłaszał w wywiadzie wstrząs anafilaktyczny po którymkolwiek z dwu leków, zaczynało się od rozcieńczenia 10 razy większego, tj. 0,01%). Następnie wykonywano testy śródskórne kolejno z 0,001% i 0,01% roztworami noramidopiryny lub aminofenazonu. Gdy w testach punktowych obserwowano odczyny silnie dodatnie (bąbel o średnicy ponad 5 mm), wtedy testy śródskórne poprzedzono wykonaniem próby z rozcieńczeniem 0,0001%. Wyniki odczytywano po 15 min. od wykonania każdej kolejnej próby. Próby przerywano w chwili otrzymania dodatniego wyniku. W testach śródskórnych oceniano wielkość bąbla i rumienia, posługując się następującą skalą:

- + bąbel o średnicy \leq 5mm
- ++ bąbel o średnicy \leq 1 cm wraz z rumieniem
- +++ bąbel o średnicy $>$ 1 cm wraz z szerokim pasem rumienia
- ++++ jak wyżej oraz obecność nibynózek
- +++++ odczyn miejscowy i ogólny

Powyższe testy skórne wykonywano tylko w grupie osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe celem potwierdzenia tej nadwrażliwości, nie wykonywano ich zaś wśród osób z astmą aspirynową. Przyjęcie takiej zasady oparte było na wcześniejszych obserwacjach Szczeklika i wsp. [123], którzy stwierdzili, iż dodatnie testy skórne w rozcieńczeniach wyższych niż 0,1% były specyficzne dla nadwrażliwości na leki pyrazolonowe. Wypadały one ujemnie wśród osób nie tolerujących aspiryny. Stąd też nie wykonywano ich wśród osób z udokumentowaną astmą aspirynową, badanych w niniejszej pracy.

3.4. Analiza statystyczna

Do porównań częstości stosowano test chi-kwadrat z poprawką Yatesa dla tablicy 2x2 lub test Fischera dokładnego prawdopodobieństwa w przypadku małych liczebności [110]. Dla badania zgodności testów skórnych i swoistych IgE stosowano test Mc Nemara lub test binominalny w przypadku małych liczebności [110].

Analizując wartości całkowitego IgE, stwierdzono, że mają one rozkład logarytmiczno-normalny. Dla ich opisu wyznaczano średnie geometryczne. Do porównań logarytmów IgE między grupami stosowano test t-Studenta dla zmiennych nie połączonych w przypadku wariancji jednorodnych lub test Aspina-Welcha w przypadku wariancji niejednorodnych [16]. Jednorodność wariancji badano za pomocą testu F [16]. Za graniczny poziom istotności dla wszystkich testów przyjęto $p=0,05$.

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Wywiad atopowy

Spośród 78 chorych z astmą aspirynową dodatni wywiad w kierunku schorzeń atopowych zgłaszało 17 osób (21,8%), natomiast choroby atopowe w rodzinie bliższej lub dalszej – 27 osób (34,6%).

Wśród 42 osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe dodatni osobniczy wywiad w kierunku atopii podawało 9 osób (21,4%), a rodzinny wywiad atopowy – 8 osób (19,1%). Częstość występowania dodatnich wyników wywiadu atopowego zarówno osobniczego, jak i rodzinnego w powyższych dwóch grupach nie wykazywała różnic statystycznie istotnych.

Nie stwierdzano też różnic przy porównywaniu każdej z obu powyższych badanych grup z grupą kontrolną. W tej ostatniej osobniczy wywiad atopowy podawały 4 osoby (8,0%), natomiast choroby atopowe w rodzinie – 11 osób (22,0%). Schorzenia atopowe, jakie miały te 4 osoby, to katar alergiczny, astma oskrzelowa w dzieciństwie i w 2 przypadkach skaza atopowa w dzieciństwie.

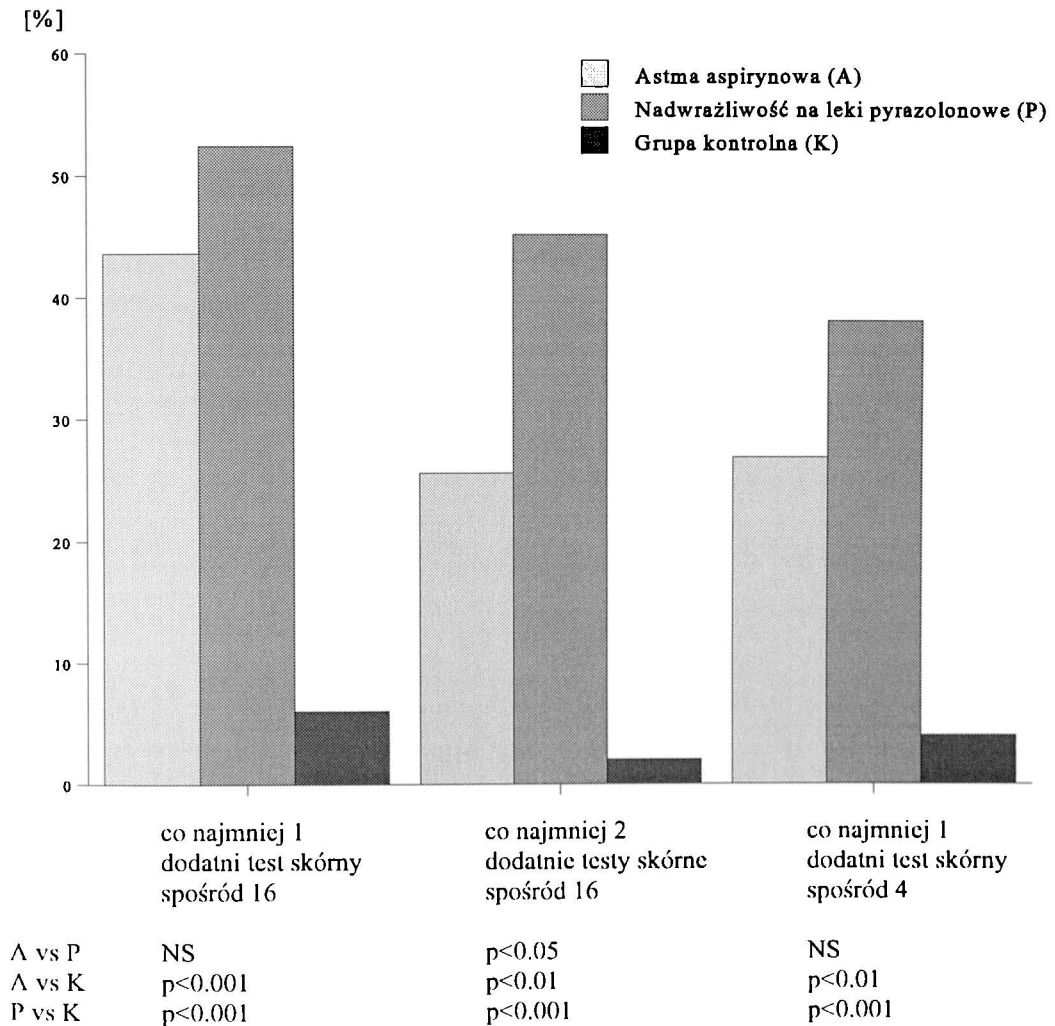
4.2. Testy skórne

Wśród chorych z astmą aspirynową dodatni test skórny na co najmniej 1 spośród 16 alergenów miały 34 osoby (43,6%), a na co najmniej 2 alergeny – 20 osób (25,6%). W grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe było to odpowiednio: 22 osoby (52,4%) i 19 osób (45,2%). Różnice statystycznie istotne w częstości występowania dodatnich testów skórnych między obiema grupami stwierdzono tylko w przypadku brania pod uwagę co najmniej 2 testów skórnych ($p < 0,05$).

Analizowano również, jak często w każdej z badanych grup występował dodatni test skórny na co najmniej 1 spośród 4 alergenów, co do których oznaczano również IgE swoiste, tzn.: kurz domowy, roztocze kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*), trawy, drzewa. Takich osób było 21 (26,9%) wśród chorych z nietolerancją aspiryny

oraz 16 (38,1%) wśród osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, co nie stanowiło różnicy statystycznie istotnej.

W grupie kontrolnej obserwowano niewielką liczbę osób z dodatnimi wynikami testów skórnych, zarówno gdy brano pod uwagę co najmniej 1 dodatni test skórny – 3 osoby (6,0%), co najmniej 2 dodatnie testy – 1 osoba (2,0%), jak i dodatni co najmniej 1 spośród 4 testów z alergenami, co do których oceniano swoiste IgE – 2 osoby (4,0%). W każdej z trzech powyższych sytuacji stwierdzano różnice statystycznie istotne przy porównaniu każdej z obu grup chorych z nietolerancją NSLPZ z grupą kontrolną (rys.1).



Rys.1. Występowanie dodatnich wyników testów skórnych w poszczególnych grupach w zależności od wybranego kryterium

Częstość występowania poszczególnych dodatnich testów skórnych na poszczególne alergeny w badanych grupach przedstawiono w tabeli 1. Gdy rozpatrywano każdy alergen z osobna, nie stwierdzano istotnych różnic pomiędzy obiema grupami chorych z nietolerancją NSLPZ, z małym wyjątkiem alergenu babki lancetowatej, dla której dodatnie testy były częstsze wśród osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe ($p<0,01$). Natomiast obserwowano indywidualne różnice dla poszczególnych alergenów przy porównaniu każdej z tych grup z grupą kontrolną.

Tabela 1.

Występowanie dodatnich wyników testów skórnych na poszczególne alergeny w badanych grupach

Alergen	Astma aspirynowa (A) n=78	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) n=42	Grupa kontrolna (K) n=50	A vs P	A vs K	P vs K
<i>Alternaria</i>	15 (19,2%)	8 (19,1%)	0 (0,0%)	NS	$p<0,01$	$p<0,01$
<i>Cladosporium</i>	6 (7,7%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS
roztocze kurzu domowego (<i>D. pteronyssinus</i>)	7 (9,0%)	10 (23,8%)	2 (4,0%)	$0,05<p<0,1$	NS	$p<0,05$
kurz domowy	13 (16,7%)	10 (23,8%)	1 (2,0%)	NS	$p<0,05$	$p<0,01$
pieczywa	5 (6,4%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	NS	NS	$p<0,05$
naskórek konia	3 (3,9%)	2 (4,8%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS
naskórek kota	10 (12,8%)	6 (14,3%)	0 (0,0%)	NS	$p<0,05$	$p<0,05$
naskórek psa	4 (5,1%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	NS	NS	$p<0,05$
włna	6 (7,7%)	7 (16,7%)	0 (0,0%)	NS	NS	$p<0,01$
siano	2 (2,6%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	$0,05<p<0,1$	NS	$p<0,05$
słoma	7 (9,0%)	3 (7,1%)	1 (2,0%)	NS	NS	NS
trawy	7 (9,0%)	5 (11,9%)	0 (0,0%)	NS	$0,05<p<0,1$	$p<0,05$
drzewa	5 (6,4%)	8 (19,1%)	0 (0,0%)	$0,05<p<0,1$	NS	$p<0,01$
pokrzywa	7 (9,0%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)	NS	$0,05<p<0,1$	NS
babka	1 (1,3%)	7 (16,7%)	0 (0,0%)	$p<0,01$	NS	$p<0,01$
ziarna pszenicy	4 (5,1%)	3 (7,1%)	0 (0,0%)	NS	NS	NS

4.3. Swoiste IgE

Swoiste IgE dla co najmniej jednego spośród 5 ocenianych alergenów stwierdzono zaledwie u kilku do kilkunastu osób w każdej z 3 badanych grup (tabela 2). Dotyczyło to sytuacji, gdy brano pod uwagę zarówno klasę 1, jak też gdy jako dodatnie traktowano wyniki FAST dopiero od klasy 2 wzwyż. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy żadną z trzech badanych grup.

Tabela 2.

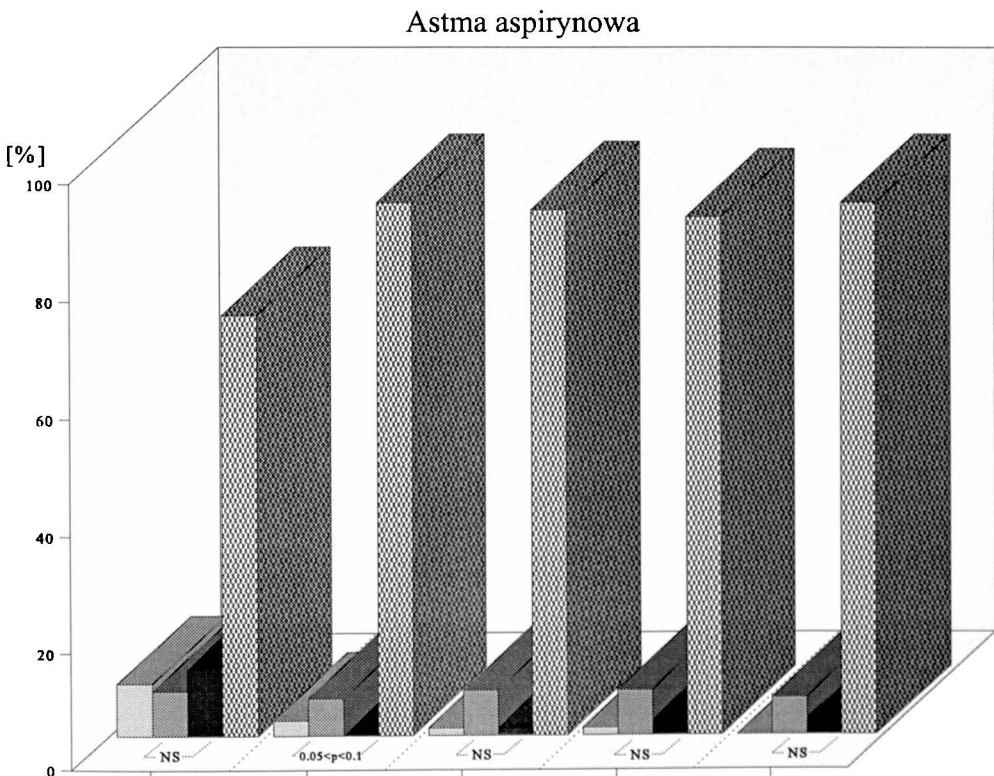
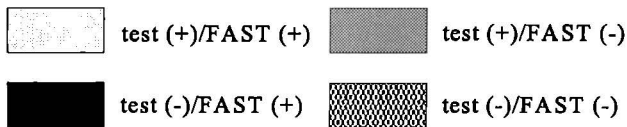
Występowanie dodatnich wyników FAST w badanych grupach w zależności od kryterium

Kryterium	Astma aspirynowa (A) n=78	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) n=42	Grupa kontrolna (K) n=50	A vs P	A vs K	P vs K
co najmniej 1 dodatni FAST w klasie ≥ 1	18 (23,1%)	11 (26,2%)	20 (40,0%)	NS	0,05 < p < 0,1	NS
co najmniej 1 dodatni FAST w klasie ≥ 2	12 (15,4%)	6 (14,3%)	6 (12,0%)	NS	NS	NS

Gdy rozpatrywano każdą z pięciu swoistych IgE z osobna, to posiadało je zaledwie po kilka osób w każdej z 3 grup, bez względu na to czy uwzględniano klasę 1, czy też dopiero wartości klasy 2. Najwięcej pozytywnych wyników stwierdzano dla alergenu kurzu domowego, zwłaszcza w klasie 1. W grupie chorych z astmą aspirynową było to 16 osób (20,5%), w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe 9 osób (21,4%), a w grupie kontrolnej 14 osób (28,0%), co nie dawało statystycznie istotnych różnic.

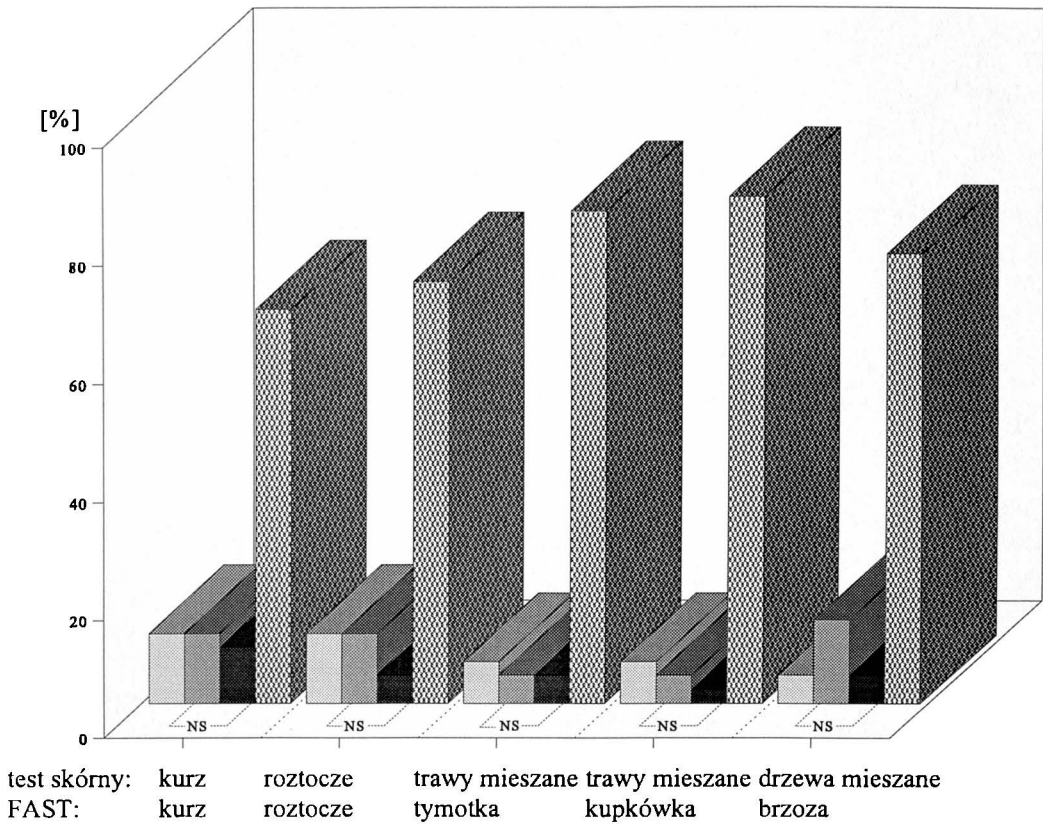
Oceniano również zgodność dodatnich i ujemnych wyników testów skórnych z dodatnimi i ujemnymi wynikami FAST dla tych alergenów, które uwzględniano w obu tych badaniach jednocześnie. W przypadku testów skórnych dotyczyło to alergenu kurzu domowego, roztoczy kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*), mieszanych

pyłków traw, mieszanych pyłków drzew, w przypadku zaś swoistego IgE: kurzu domowego, roztoczy kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*), traw: tymotki łąkowej i kupkówki pospolitej oraz drzewa: brzozy. Zarówno w grupie z astmą aspirynową, jak i w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe nie stwierdzono statystycznie istotnych rozbieżności pomiędzy wynikami obu tych testów dla każdej z porównywanych 5 par alergenów. Rozbieżności takie obserwowano dla niektórych alergenów z grupy kontrolnej. (rys. 2).

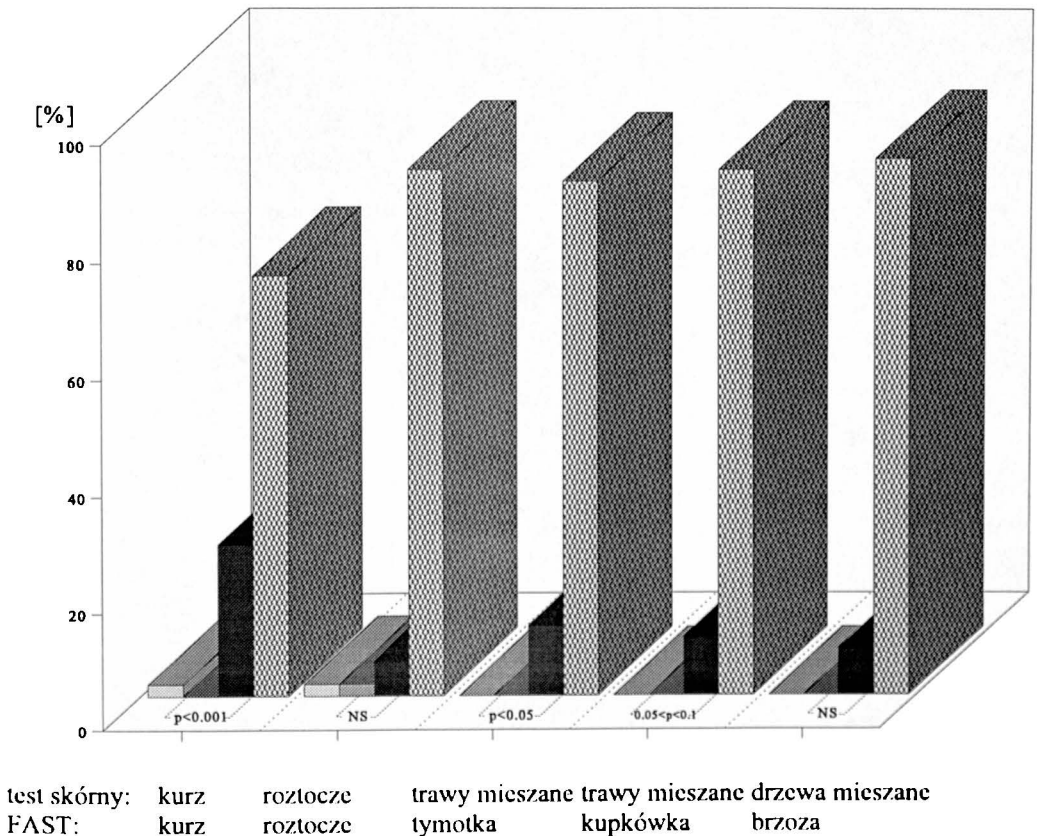


test skórny:	kurz	roztocze	trawy mieszane	trawy mieszane	drzewa mieszane
FAST:	kurz	roztocze	tymotka	kupkówka	brzoza

Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe



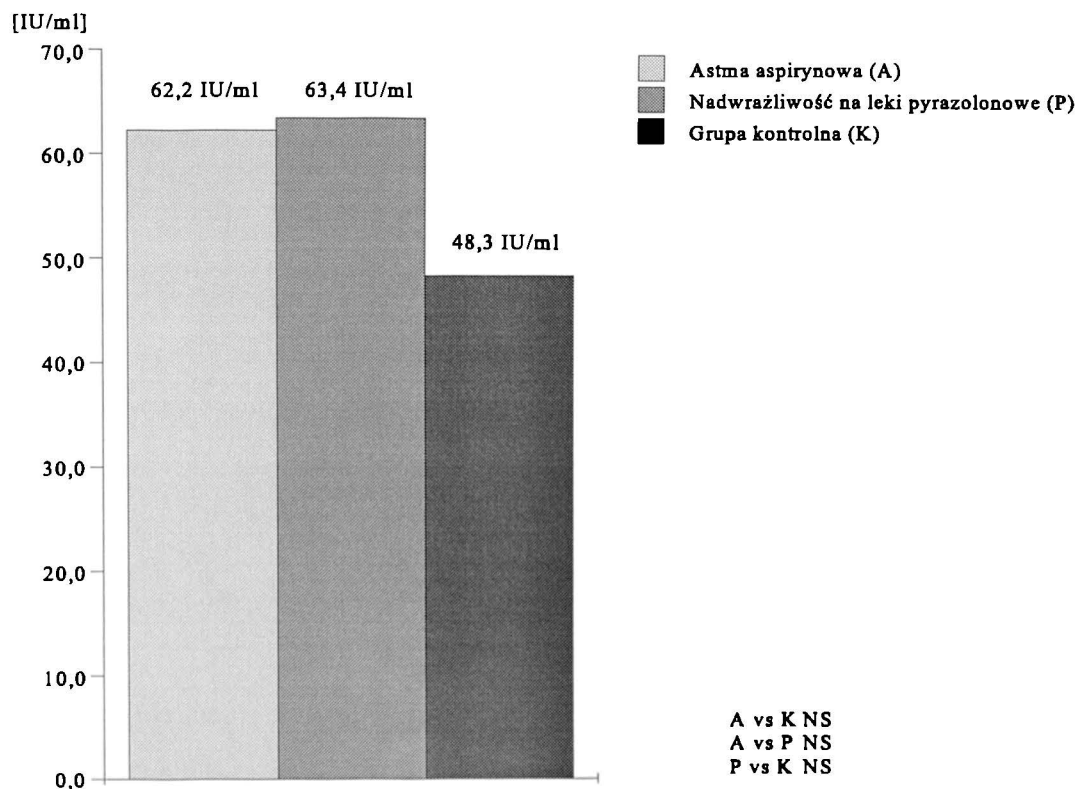
Grupa kontrolna



Rys. 2. Zgodność testów skórných i FAST w poszczególnych grupach

4.4. Całkowite IgE

Średnie geometryczne dla całkowitego IgE były zbliżone w obu grupach osób z nadwrażliwością na NSLPZ i wynosiły odpowiednio 62,2 IU/ml dla astmy aspirynowej i 63,4 IU/ml dla osób nadwrażliwych na leki pyrazolonowe. Były one wyższe niż średnia geometryczna dla grupy kontrolnej, która wynosiła 48,3 IU/ml. Nie dało to jednak różnic statystycznie istotnych (rys. 3). Gdy zamiast średnich geometrycznych analizowano mediany, podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic (odpowiednio 54,2 IU/ml, 54,6 IU/ml i 40,6 IU/ml dla trzech analizowanych grup).



Rys. 3. Średnie geometryczne dla stężenia całkowitego IgE w badanych grupach

Wartości średniej geometrycznej, odrębnie dla płci męskiej i żeńskiej, w każdej z trzech badanych grup przedstawiono w tabeli 3. Były one wyższe u mężczyzn z astmą

aspirynową i w grupie kontrolnej, u kobiet zaś w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, lecz nie były to różnice istotne statystycznie.

Tabela 3.

Całkowite IgE w badanych grupach z uwzględnieniem płci

Płeć	Astma aspirynowa (A) średnia geomtr. (mediana)	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) średnia geomtr. (mediana)	Grupa kontrolna (K) średnia geomtr. (mediana)	A vs P	A vs K	P vs K
mężczyźni	80,9 IU/ml (83,5 IU/ml)	42,2 IU/ml (30,5 IU/ml)	57,9 IU/ml (43,0 IU/ml)	NS	NS	NS
kobiety	55,9 IU/ml (48,0 IU/ml)	66,2 IU/ml (56,9 IU/ml)	44,7 IU/ml (35,4 IU/ml)	NS	NS	NS

Liczba osób z podwyższonym całkowitym poziomem IgE różniła się w zależności od górnej granicy, powyżej której wartości IgE uznawano za podwyższone. Wartości te zawsze były nieco wyższe dla chorych z astmą aspirynową niż dla osób nadwrażliwych na leki pyrazolonowe i przewyższały wartości uzyskane dla grupy kontrolnej. Bez względu na przyjęty górny zakres wartości prawidłowych nie obserwowano w żadnej sytuacji różnic statystycznie istotnych pomiędzy obiema grupami osób z nadwrażliwością na NSLPZ. Nie obserwowano również istotnych różnic pomiędzy którąkolwiek z tych dwóch grup a grupą kontrolną, gdy traktowano jako wartości graniczne IgE 87 IU/ml i 100 IU/ml. Różnice te uwidoczniły się dopiero przy wyższej górnej granicy, od której IgE uznawano za podwyższone, tj. 261 IU/ml ($p < 0,05$) (tabela 4).

Tabela 4.

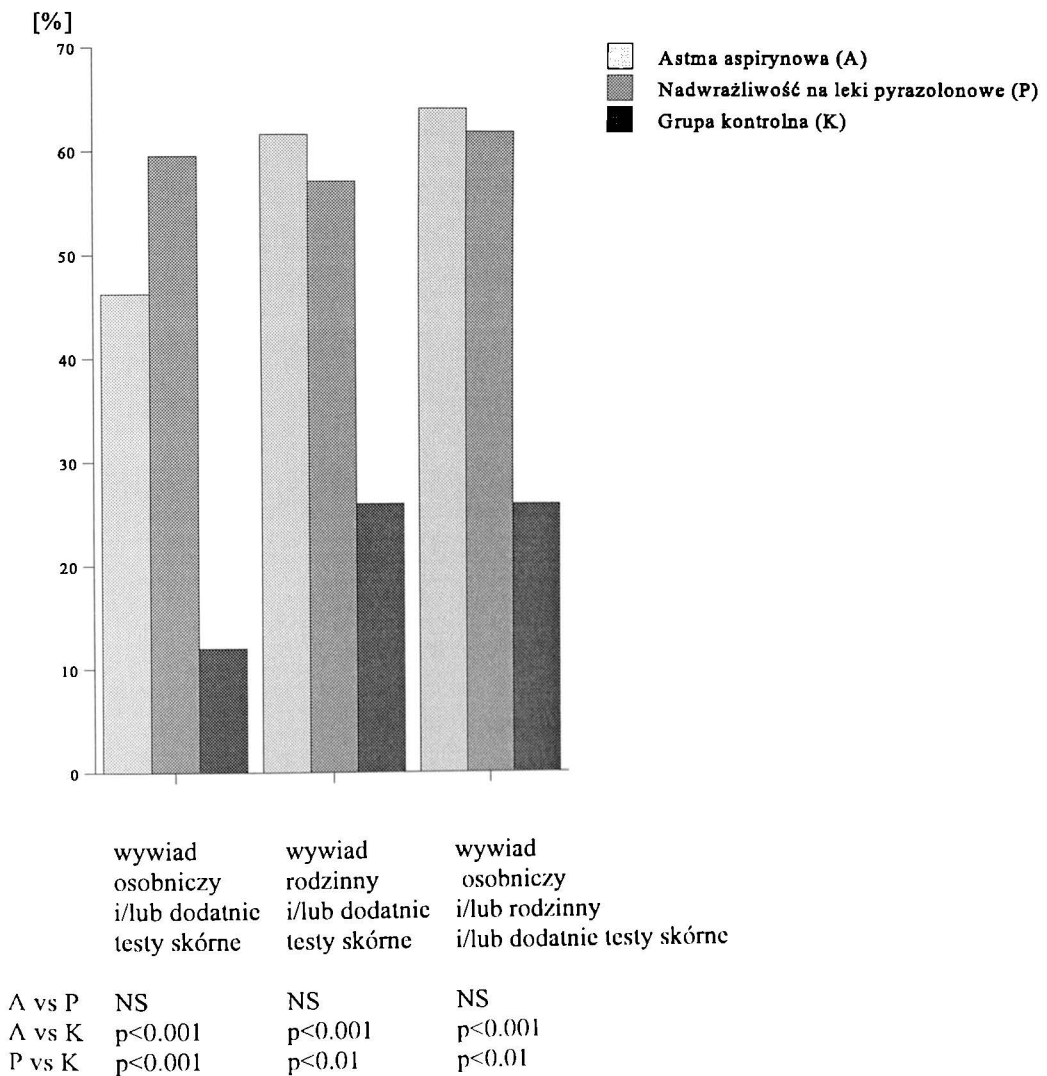
Występowanie podwyższonego całkowitego IgE w badanych grupach w zależności od kryterium

Kryterium	Astma aspirynowa (A) n=78	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) n=42	Grupa kontrolna (K) n=50	A vs P	A vs K	P vs K
IgE > 87 IU/ml	27 (34,6%)	14 (33,3%)	11 (22,0%)	NS	NS	NS
IgE > 100 IU/ml	22 (28,2%)	13 (31,0%)	9 (18,0%)	NS	NS	NS
IgE > 261 IU/ml	11 (14,1%)	7 (16,7%)	1 (2,0%)	NS	$p < 0,05$	$p < 0,05$

4.5. Definicje atopii

W literaturze ocenia się następujące cechy atopii: 1) wywiad osobniczy w kierunku schorzeń atopowych, 2) wywiad rodzinny w kierunku tych schorzeń, 3) dodatnie testy skórne, 4) obecność alergenowo-swoistych IgE, 5) podwyższone całkowite IgE. Definicja atopii może uwzględniać różne połączenia tych cech.

W przypadku tradycyjnej definicji atopii, w której brano pod uwagę obecność atopowego wywiadu osobniczego i/lub dodatnich testów skórnych obserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy każdą z grup badanych, a grupą kontrolną (rys. 4).



Rys. 4. Występowanie atopii w poszczególnych grupach w zależności od definicji

W grupie z astmą aspirynową definicję tę spełniało 36 osób (46,2%), w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe 25 osób (59,5%), a w grupie kontrolnej 6 osób (12,0%). Również istotnie różniły się między sobą te grupy, gdy zamiast wywiadu osobniczego w definicji brano pod uwagę atopowy wywiad rodzinny. W grupie z astmą aspirynową takich osób było 48 (61,5%), w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe 24 osoby (57,1%), a w grupie kontrolnej 13 osób (26,0%). Biorąc pod uwagę obecność atopowego wywiadu osobniczego i/lub rodzinnego łącznie i/lub dodatnich testów skórnych, stwierdzono, że w grupie aspirynowej było to 50 osób (64,1%), a w grupie pyrazolonowej 26 osób (61,9%), i pod tym względem obie grupy różniły się istotnie od grupy kontrolnej, w której było 13 takich osób (26,0%).

Gdy uwzględniano w definicji dodatnie testy skórne i/lub podwyższone IgE całkowite, zawsze obserwowano znaczne różnice pomiędzy każdą z grup badanych a grupą kontrolną, bez względu na to jaką górną granicę dla IgE przyjęto jako kryterium dodatnie ($p < 0,001$). Z kolei gdy brano pod uwagę obecność tylko swoistych IgE i/lub podwyższonego IgE całkowitego, nie stwierdzano żadnych istotnych różnic pomimo rozpatrywania różnych kryteriów dodatności tak dla swoistych, jak i dla całkowitego IgE.

W przypadku, gdy definicja atopii obejmowała dodatnie testy skórne i/lub obecność swoistego IgE, obserwowano różnice statystycznie istotne wtedy, gdy rozpatrywano dopiero klasę 2 wyników FAST, natomiast nie było takich różnic w porównaniu z grupą kontrolną, gdy włączano również klasę 1 (tabela 5).

Tabela 5.

Występowanie atopii w poszczególnych grupach w zależności od definicji

Definicja	Astma aspirynowa (A) n=78	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) n=42	Grupa kontrolna (K) n=50	A vs P	A vs K	P vs K
dodatnie testy skórne i/lub FAST w klasie ≥ 1	41 (52,6%)	26 (61,9%)	21 (42,0%)	NS	NS	0,05 < p < 0,1
dodatnie testy skórne i/lub FAST w klasie ≥ 2	36 (46,2%)	22 (52,4%)	8 (16,0%)	NS	p < 0,001	p < 0,001

Przy uwzględnianiu w definicji atopii trzech jej kryteriów, czyli wywiadu w kierunku schorzeń atopowych i/lub dodatnich testów skórnych i/lub podwyższonego IgE całkowitego, zawsze obserwowano różnice statystycznie istotne pomiędzy każdą z 2 grup badanych chorych a grupą kontrolną ($p < 0,001$), bez względu na to jak wysoką granicę przyjęto jako kryterium dla dodatniego IgE całkowitego, tj. 87 IU/ml, 100 IU/ml czy 261 IU/ml.

Nieco odmiennie przedstawiały się wyniki analizy, gdy brano pod uwagę 3 inne kryteria: dodatnie testy skórne i/lub obecność swoistego IgE i/lub podwyższone całkowite IgE (tabela 6). Otóż gdy uwzględniano wyniki FAST w klasie 1, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe a grupą kontrolną ($p > 0,05$). Różnice takie zaś obserwowano przy porównaniu osób nie tolerujących aspiryny z grupą kontrolną, na korzyść tej pierwszej ($p < 0,05$). Dopiero przy uwzględnieniu w definicji co najmniej klasy 2 dla swoistych IgE częstość atopii była istotnie statystycznie wyższa w każdej z 2 grup osób nadwrażliwych na NSLPZ w porównaniu z grupą kontrolną, bez względu na to jaką przyjmowano górną granicę dla podwyższonego IgE całkowitego.

Tabela 6.

Występowanie atopii w poszczególnych grupach w zależności od definicji

Definicja	Astma aspirynowa (A) n=78	Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe (P) n=42	Grupa kontrolna (K) n=50	A vs P	A vs K	P vs K
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 1 i/lub IgE \geq 87 IU/ml	55 (70,5%)	29 (69,1%)	25 (50,0%)	NS	$p < 0,05$	NS
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 1 i/lub IgE \geq 100 IU/ml	53 (68,0%)	29 (69,1%)	24 (48,0%)	NS	$p < 0,05$	$0,05 < p < 0,1$
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 1 i/lub IgE \geq 261 IU/ml	46 (59,0%)	26 (61,9%)	21 (42,0%)	NS	$0,05 < p < 0,1$	$0,05 < p < 0,1$
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 2 i/lub IgE \geq 87 IU/ml	52 (66,7%)	26 (61,9%)	15 (30,0%)	NS	$p < 0,001$	$p < 0,01$
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 2 i/lub IgE \geq 100 IU/ml	50 (64,1%)	26 (61,9%)	14 (28,0%)	NS	$p < 0,001$	$p < 0,01$
dodatnie testy skórne i/lub FAST \geq 2 i/lub IgE \geq 261 IU/ml	42 (53,9%)	22 (52,4%)	9 (18,0%)	NS	$p < 0,001$	$p < 0,01$

Ze względu na fakt przeważającej liczby kobiet w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe (38 kobiet i 4 mężczyzn), jak i w grupie chorych na astmę aspirynową (55 kobiet i 23 mężczyzn), podobnie przeważała ich liczba w grupie kontrolnej (35 kobiet i 17 mężczyzn). Pod tym względem ta ostatnia grupa była podobna do grupy osób nie tolerujących aspiryny .

Wszystkie 3 grupy były podobne pod względem wieku.

5. DYSKUSJA

Badania przedstawione w niniejszej pracy objęły dwie grupy osób z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne: chorych na astmę oskrzelową, nie tolerujących aspiryny oraz chorych z izolowaną nadwrażliwością na dwa leki pyrazolonowe: noramidopirynę i/lub aminofenazon, dobrze tolerujących aspirynę. Kontrolę stanowiła grupa osób zdrowych, którzy nie obserwowali nigdy u siebie niepożądanych reakcji po NSLPZ.

U wszystkich tych osób oceniano atopię na podstawie osobniczego i rodzinnego wywiadu w kierunku schorzeń atopowych, wyników testów skórnych z powszechnymi aeroalergenami, poziomu w surowicy krwi całkowitego IgE oraz swoistych IgE wobec określonych alergenów.

Wykorzystując powyższe parametry, definiowano w różny sposób atopię. Oceniano częstość jej występowania w każdej z grup oraz analizowano zmianę tej częstości, w zależności od tego jaką definicję atopii brano pod uwagę.

5.1. Wywiad atopowy

W praktyce klinicznej rozpoznanie alergii jest zwykle oparte na wywiadzie uzupełnionym testami diagnostycznymi. Wywiad w kierunku schorzeń atopowych pozwala na zdefiniowanie atopii pod względem klinicznym na podstawie stwierdzanych przez lekarza objawów, lub subiektywnego odczucia choroby w ocenie pacjenta. Tej, tzw. klinicznej definicji atopii przeciwstawia się definicja biologiczna, opierająca się na testach skórnych, bądź testach *in vitro* (poziom IgE całkowitego i/lub IgE swoistych).

Uzyskane w niniejszej pracy częstości wywiadu osobniczego i rodzinnego w każdej z grup osób z nadwrażliwością na NSLPZ są zbliżone i wynoszą one odpowiednio 21,8% i 34,6% w astmie aspirynowej oraz 21,4% i 19,1% w nadwrażliwości na leki pyrazolonowe. Częstość dodatniego wywiadu rodzinnego jest podobna do wyników uzyskanych przez Czerniawską-Mysik [31]: 22% dla chorych z astmą aspirynową i 28% dla osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, czy Falliers [42]: 28% dla chorych

z astmą aspirynową. Wyższą częstość atopii w rodzinie osób z astmą aspirynową obserwowali Giraldo i wsp. [47]: 65% czy Chafee i wsp. [19]: 51%.

Ta znaczna rozbieżność wynika prawdopodobnie z niejednoznacznych kryteriów przyjmowanych dla wywiadu atopowego przez niektórych autorów, tym bardziej, że rola wywiadu w ocenie atopii jest bardzo dyskusyjna, a uzyskane na tej drodze rezultaty – bardzo rozbieżne. Świadczyć mogą o tym wyniki badań znanych oksfordzkich badaczy, Cooksona i Hopkina [26]. W badanej przez nich populacji osób z co najmniej jedną cechą atopii, aż 83% miało typowe objawy astmy, kataru alergicznego lub alergicznego zapalenia spojówek. Jednakże w tej grupie tylko 30% osób uważało, że cierpi lub cierpiało na którekolwiek z tych schorzeń – zaledwie więc co trzeci pacjent rozpoznawał u siebie chorobę atopową. Z kolei u 13% osób uznających się za nie-atopowych, autorzy powyższej pracy stwierdzali objawy, które mogłyby odpowiadać klinicznej atopii [26].

Mając na uwadze tak znaczne rozbieżności w ocenie atopii na podstawie wywiadu, Vervloet i wsp. uważają, że standaryzowany wywiad, jako jedyny parametr, nie może być wystarczająco wiarygodny dla rozpoznania schorzeń atopowych [131]. Dotyczy to zwłaszcza kobiet, u których znacznie częściej niż u mężczyzn zdarzają się wywiady fałszywie dodatnie. Zauważają one bowiem u siebie objawy przemawiające za atopią, nie będąc w rzeczywistości osobami atopowymi [131]. Objawy fałszywie dodatnie polegają m.in. na uznawaniu za astmę oskrzelową prostego zapalenia oskrzeli z odkrztuszaniem i kaszlem, nieprecyzyjnym utażsamianiu napadów duszności z określonymi alergenami. Bywa, że całoroczny katar naczynioruchowy jest mylnie oceniany jako alergiczny. Rozpoznanie schorzeń atopowych w oparciu o wywiad jest najbardziej prawdopodobne, jeśli objawy pacjenta pojawiają się przy bezpośrednim kontakcie ze znanym źródłem alergenu np. zwierzęta domowe, lub kiedy objawy są obecne tylko podczas krótkiego i dobrze zdefiniowanego sezonu pylenia. Z drugiej zaś strony osoby uczulone mogą nie zauważać objawów, jeśli są ekspozowane na zbyt niskie dawki alergenu.

W niniejszej pracy zastosowano względnie precyzyjne definiowanie atopii w wywiadzie, ograniczając się tylko do astmy, kataru alergicznego i atopowego zapalenia skóry. Wyłączono wszelkie pokrzywki, które niejednokrotnie były zgłaszane przez osoby badane. Zaliczanie ich do schorzeń alergicznych mogło wpływać na stwierdzaną większą częstość atopii w badaniach innych autorów.

Rozpoznanie astmy w oparciu o wywiad może być zarówno subiektywne, jak i uzależnione od różnych czynników kulturowych, psychologicznych i socjologicznych [128]. W celu wyeliminowania wpływów kulturowych i językowych, zwłaszcza w międzynarodowych badaniach ankietowych dotyczących rozpoznawania astmy, opracowano technikę zbierania wywiadu, posługując się demonstracją pewnych objawów z użyciem kasety wideo [105]. Uzyskane tą drogą odpowiedzi okazały się bardziej wiarygodne i odsetek odpowiedzi "prawdziwie pozytywnych" wzrósł w porównaniu z odpowiedziami na pytania ankietowe prowadzone w sposób tradycyjny. W niniejszej pracy stosowano ankietę opracowaną przez Merrett'a i wsp. [81], którą jej autorzy wykorzystywali wraz z oznaczeniem całkowitego IgE oraz zestawu swoistych IgE do przesiewowych badań, mających na celu wykrywanie chorób alergicznych w Wielkiej Brytanii.

5.2. Testy skórne

Punktowe testy skórne z alergenami są metodą *in vivo*, służącą do potwierdzenia obecności swoistych przeciwciał IgE, a tym samym reakcji alergicznej typu I. U ich podłoża leży ocena reakcji mastocytów skórnych jako reprezentantów ogólnej puli ustrojowej tych komórek.

Częstość dodatnich testów skórnych z powszechnymi sezonowymi i środowiskowymi alergenami wziewnymi oceniana przez różnych autorów wśród chorych z astmą aspirynową jest rozbieżna. Samter stwierdzał je, w grupie 284 osób, tylko u 11,3% badanych [97], Czerniawska-Mysik – u 27% spośród 36 chorych [30, 31], Giraldo i wsp. – u 50% spośród 89 badanych [47], a Chafee i wsp. – u 65% spośród 89 badanych przez siebie osób [19].

W niniejszej pracy wartości te są pośrednie i wynoszą 43,6% przypadków, gdy brano pod uwagę co najmniej 1 dodatni test skórny, ale tylko 25,6%, gdy brano pod uwagę te osoby, które miały dodatnie co najmniej 2 testy skórne.

W nadwrażliwości na leki pyrazolonowe Czerniawska-Mysik stwierdzała dodatnie testy skórne u 31% badanych przez siebie 32 osób [30, 31]. Natomiast w niniejszej pracy dodatni co najmniej 1 test skórny miało 52,4% pacjentów, a co najmniej 2 testy skórne – 45,2% osób.

Te rozbieżności mogą mieć różne przyczyny. Wynika to między innymi z różnych technik wykonywania testów skórnych. Np. Czerniawska-Mysik wykonywała je metodą śródskórną [30], Chafee i wsp. – metodą skaryfikacyjną lub śródskórną [19].

Najnowsze zalecenia European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) z 1993 roku uznają punktowe testy skórne z użyciem ostrza o długości 1 mm za metodę z wyboru w rutynowej diagnostyce alergologicznej [76].

Obecnie przywiązuje się również dużą wagę do standaryzacji biologicznej ekstraktów alergenowych, stosowanych do wykonywania testów skórnych [39, 56]. Ma to zapewnić dobrą jakość i powtarzalność wykonywanych prób.

Uzyskiwanie dodatnich wyników testów skórnych wzrasta ponadto wraz z liczbą stosowanych alergenów. Z reguły wykonuje się badania z kilkoma do kilkunastu alergenów. Tak np. w ocenie atopii w populacji ogólnej Burrows i wsp. wykonywali testy z 5 alergenami [17], Cookson i wsp. korzystali z 11 alergenów [26], a Hizawa i wsp. – aż z 24 alergenów [57].

W niniejszej pracy wykonano u każdego badanego testy skórne z 16 alergenami, a więc ze względnie dużą ich liczbą, co zwiększało szanse wychwycenia osób z dodatnimi testami skórnymi. Burrows i wsp. uważają, że stopień wykrywalności atopii tą metodą zależy od rodzaju i liczby zastosowanych alergenów [17]. W tej sytuacji uznanie danego przypadku za nieatopowy mogłoby wynikać z braku zastosowania wśród alergenów takiego, na który dana osoba jest w rzeczywistości uczulona. Gdyby więc w niniejszej pracy zastosowano inny zestaw alergenów lub inną ich liczbę, to liczba przypadków z tą cechą atopii jako dodatnią byłaby inna. Te przypuszczenia mogą dotyczyć zwłaszcza osób z podwyższonym poziomem IgE całkowitego, u których testy skórne ze wszystkimi szesnastoma zastosowanymi alergenami wypadły ujemnie. Tym bardziej, że w takich wątpliwych przypadkach powtarzano testy skórne dwu-, a nawet trzykrotnie, uzyskując za każdym razem bardzo podobne wyniki. Takie postępowanie jest zresztą zgodne z zaleceniami EAACI, według których testy skórne powinno się wykonywać dwukrotnie, aby zmniejszyć możliwość uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich [76]. Do celów naukowych poleca się powtarzać je nawet czterokrotnie [76].

Dyskusyjna jest również średnica bąbla, od której wynik testu punktowego uznaje się za dodatni. W niniejszej pracy przyjęto wartość co najmniej 3 mm powyżej ujemnej kontroli. Jest ona również aktualnie zalecana przez EAACI [85]. Jest to kryterium

stosowane przez szereg autorów [88, 96, 100, 114]. W literaturze spotyka się też, aczkolwiek rzadziej, wyższe wartości dla średnicy bąbla, np. 5 mm [130]. Natomiast częstym, zwłaszcza ostatnio używanym kryterium dla dodatniego testu skórniego jest średnica bąbla wynosząca co najmniej 2 mm. Zastosowali je w swoich badaniach dotyczących atopii Cookson i wsp. [26]. Jest ono często cytowane przez innych autorów [69, 73, 82, 91].

W niniejszej pracy zdecydowano, aby pominąć wszystkie te testy skórne, których średnica bąbla wynosiła 2 mm. Wydawało się bowiem, że tak małe odczyny są trudne do interpretacji i często mogą być wyłącznie efektem zwykłego podrażnienia w miejscu nakłucia lancetem.

Zdecydowanie niska okazała się częstość dodatnich testów skórnych w grupie kontrolnej. W literaturze spotyka się bardzo rozbieżne dane dotyczące częstości występowania dodatnich testów skórnych w ogólnej populacji. Astarita i wsp. podają, że w przeciętnej populacji może ona sięgać nawet do 50%, natomiast wynosi zaledwie 5% wśród wyselekcjonowanej populacji osób bez objawów alergicznych i wywiadu atopowego w rodzinie [6]. Raport Grupy Ekspertów EAACI podaje zakres częstości dodatnich testów skórnych w ogólnej populacji od 9% do 71%, w zależności od siły działania biologicznego ekstraktów alergenowych, metody wykonywania i odczytywania wyników, a także doboru grupy, u której wykonuje się te testy [54]. Uwzględniając fakt, że reaktywność skórna stopniowo zmniejsza się po 35 roku życia [43], a średni wiek grupy kontrolnej badanej w niniejszej pracy wynosił około 40 lat, można przyjąć, że częstość dodatnich testów skórnych w tej grupie mieści się w dolnym przedziale wartości opisywanych w literaturze.

5.3. Swoiste IgE

Do tej pory tylko sporadycznie badano swoiste przeciwciała IgE wobec określonych alergenów wziewnych u osób z nietolerancją NSLPZ [119]. Ich oznaczanie jest metodą *in vitro* wykrywania alergenowo-swoistych IgE krążących we krwi. W niniejszej pracy stwierdzono swoiste przeciwciała IgE dla co najmniej jednego spośród 5 ocenianych alergenów zaledwie w kilku do kilkunastu przypadków w obu badanych

grupach osób z nadwrażliwością na NSLPZ.

Przyjmuje się, że IgE swoiste są mniej czułe lecz bardziej specyficzne niż testy skórne [1, 56, 72]. Choć częściej obserwuje się ich zgodność z testami skórnymi [41, 80, 84], to jednak istnieją doniesienia, które temu zaprzeczają [56, 62, 90]. Brak zgodności tych dwu metod można tłumaczyć m.in. różnymi kryteriami przyjętymi dla oznaczenia pozytywnych wyników testów skórných i klasy swoistych IgE. Mogą tu również odgrywać rolę źródło i siła biologicznego działania zastosowanych ekstraktów alergenowych oraz technika wykonywania oznaczeń.

Ostatnio, niskie stężenia swoistych IgE pomimo obecności dodatnich testów skórných wobec określonych alergenów, usiłuje się tłumaczyć istnieniem w surowicy kompleksów immunologicznych złożonych z IgE i przeciwciał anti-IgE [61, 62, 92]. Tak więc, poziomy IgE w surowicy mogą być zaniżone z powodu ich "ukrycia" w powyższych kompleksach [92]. W niniejszej pracy obserwowano zgodność pomiędzy testem skórnym a pozytywnym wynikiem swoistego IgE dla tego samego alergenu, szczególnie gdy uwzględniano wyniki FAST już w klasie co najmniej 1. To że nie zawsze istniała taka zgodność pomiędzy tymi dwoma testami, można by wytłumaczyć faktem zbyt małej w danym przypadku liczby pozytywnych wyników jednego z testów, np. bardzo małą liczbą osób z dodatnimi testami skórnymi w grupie kontrolnej. Brak zgodności może również wynikać z faktu, iż alergeny do testów skórných i testów FAST pochodziły od różnych producentów oraz że do testów skórných stosowano mieszane alergeny traw i mieszane alergeny drzew, a swoiste IgE oznaczano wobec indywidualnych traw i drzew. Na to zwraca również uwagę w swoich badaniach Rappaport i wsp. [90].

W praktyce częściej spotyka się sytuacje, że test skórný wypada dodatnio, a nie stwierdza się swoistego IgE wobec danego alergenu [41, 54]. Swatko i wsp. badała 28 chorych na astmę aspirynową, uczulonych jednocześnie na kurz, co potwierdziły dodatnie wyniki testów skórných z alergenami kurzu domowego i roztoczy kurzu domowego (*Derm. pteronyssinus*) u wszystkich tych chorych i stwierdziła obecność swoistych IgE dla kurzu domowego w surowicy zaledwie jednej z badanych osób [119]. Autorzy tej pracy wyrazili wręcz opinię, że nie jest to zjawisko przypadkowe, ale szczególna cecha chorych na astmę aspirynową.

Dyskusyjny jest również problem wartości diagnostycznej niskich stężeń swoistych

IgE, a więc klasy 1. W niniejszej pracy obserwowano szczególnie wysoki odsetek pozytywnych wyników FAST w tej klasie. Zwłaszcza dotyczyło to alergenu kurzu domowego, wobec którego swoiste IgE w klasie 1 wykrywano u ponad 20% osób w każdej z trzech grup. Na podkreślenie zasługuje fakt wysokiego odsetka osób grupy kontrolnej z dodatnim swoistym IgE w klasie co najmniej 1, wyższy niż w każdej z grup nadwrażliwości na NSLPZ. Podważa to wartość diagnostyczną klasy 1 swoistych IgE w diagnostyce atopii. Jest to zgodne z badaniami Haahtela i Jaakonmaki, którzy wykrywali co najmniej jedno przeciwciało IgE w klasie co najmniej 1 u 44% młodych mężczyzn i 38% młodych kobiet z nie wyselekcjonowanej grupy zdrowych osób [54]. Ci sami autorzy stwierdzili, że aż 35% badanych z co najmniej jednym pozytywnym swoistym IgE nie miało żadnych klinicznych objawów atopii, ale z kolei w tej samej grupie 19% miało objawy pomimo braku swoistych IgE [54]. Ponadto u 48% badanych mężczyzn i 47% kobiet uzyskali oni co najmniej 1 dodatni test skórny o średnicy co najmniej 3 mm i obserwowali dużą zgodność pomiędzy pozytywnymi wynikami testów skórnych i swoistych IgE. W konkluzji autorzy ci podkreślają, że niskie stężenia swoistych IgE klasyfikujące je w klasie 1 lub 2 są często spotykane u zdrowych osób i mają małe znaczenie kliniczne. Wyniki niniejszej pracy wydają się to potwierdzać. U wielu osób obserwowano bowiem niskie stężenia swoistego dla danego alergenu IgE, które nie znajdowały odzwierciedlenia w klinicznych objawach atopii.

Berg i Foucard uważają natomiast, że należy przywiązywać wagę także do niskich stężeń swoistych przeciwciał IgE, nawet jeśli pacjent nie ma aktualnie objawów, gdyż długotrwała ekspozycja na niskie stężenia danego alergenu może w przyszłości doprowadzić do pełnoobjawowej choroby atopowej [8].

Zetterström i Johansson obserwowali bardzo ścisłą korelację pomiędzy liczbą pozytywnych wyników dla swoistych IgE, a poziomem IgE całkowitego, jak również pomiędzy wynikami testów skórnych, a stężeniem tej immunoglobuliny [137]. Tak pozytywne zależności stwierdzali również inni autorzy [41, 87, 127]. Natomiast Kuno-Sakai, porównując stężenia IgE całkowitego z wielkościami swoistych IgE dla 11 alergenów wśród 342 dzieci z astmą, nie znalazł wyraźnej korelacji pomiędzy tymi dwoma parametrami [70]. W badanej przez niego populacji wykrywano obecność swoistych IgE pomimo niskiego całkowitego stężenia tej immunoglobuliny. W niniejszej pracy również spotykano podobne przypadki. Ten niezależny od siebie wzrost lub spadek wartości całkowitego i swoistych IgE Shirakawa i Marimoto usiłują tłumaczyć ich niezależnym od

siebie sposobem dziedziczenia [106]. Tak więc swoistych IgE nie należałoby uważać za część IgE całkowitego, a różne czynniki środowiskowe mogą niezależnie, dodatkowo modulować ich poziom w surowicy.

5.4. Całkowite IgE

Oznaczanie całkowitego stężenia IgE w surowicy, wprowadzone ponad 25 lat temu [55, 64, 115] nie rozwiązało jednoznacznie problemu wykrywania atopii. O stężeniu w surowicy tej immunoglobuliny decyduje bowiem wiele różnych czynników: płeć [43, 78], wiek [65, 104, 135], rasa [46, 135], palenie tytoniu [63, 65, 133], a także niektóre inne choroby [11, 46, 74, 75, 136].

Większość autorów uważa, że wartości te są wyższe u mężczyzn niż u kobiet [43, 49, 133, 135]. Chociaż są też opinie przeciwne [103]. Niektórzy natomiast nie stwierdzają różnic pomiędzy płcią męską i żeńską w zakresie tego parametru [46, 63, 87]. W niniejszej pracy wyższe wartości średniej geometrycznej dla mężczyzn obserwowano w grupie chorych z astmą aspirynową (mężczyźni 80,9 IU/ml, kobiety 55,8 IU/ml) oraz w grupie kontrolnej (mężczyźni 57,9 IU/ml, kobiety 44,7 IU/ml). Natomiast odwrotne wyniki uzyskano w grupie osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe (mężczyźni 42,2 IU/ml, kobiety 66,2 IU/ml). Wyższe wartości IgE u kobiet w tej ostatniej grupie można by próbować wytłumaczyć faktem, że aż 15 z nich paliło papierosy. Natomiast żaden spośród 4 mężczyzn z tej grupy nie miał tego nałogu. Wśród chorych z astmą aspirynową tylko 1 mężczyzna był palaczem tytoniu.

Ze względu na tak wiele czynników, które decydują o poziomie całkowitego IgE w surowicy, Holford-Strevens i wsp. uważają, iż samo oznaczenie IgE całkowitego nie może rozstrzygać o wykrywaniu atopii [58]. Istnieją bowiem osoby z silnie dodatnimi testami skórnymi, które mają niskie stężenia IgE całkowitego, co obserwowano również w niniejszej pracy. Według wyżej cytowanych autorów wykrycie niskiego IgE nie oznacza, że należy atopię wykluczyć [58]. Cookson i Hopkin oceniają, iż czułość IgE całkowitego w wykrywaniu atopii wynosi 50% [26]. Twierdzą oni ponadto, że nawet 20–50% osób z klasycznymi objawami klinicznymi atopii, dodatnimi testami skórnymi i obecnością swoistych IgE miało niskie IgE całkowite [27]. W niniejszej pracy również

obserwowano wielokrotnie takie przypadki.

Średnie geometryczne IgE w obu grupach z nadwrażliwością na NSLPZ (62,2 IU/ml w astmie aspirynowej i 63,4 IU/ml w nadwrażliwości na leki pyrazolonowe) były wyższe niż w grupie kontrolnej (48,3 IU/ml), aczkolwiek nieistotnie statystycznie.

W celu zidentyfikowania atopowego podłoża objawów alergicznych, konieczna jest znajomość wartości prawidłowych stężeń IgE całkowitego w surowicy. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych na dużej liczbie nieatopowych osób dorosłych, a więc takich u których nie stwierdzano dodatnich testów skórnych oraz swoistych IgE, a także wywiadu atopowego, oceniano średnie geometryczne wartości IgE całkowitego na kilkanaście IU/ml. W populacji fińskiej było to 14,5 IU/ml [87], szwedzkiej – 13,2 IU/ml [137], greckiej – 38,0 IU/ml dla mężczyzn i 29,3 IU/ml dla kobiet [49], a w kanadyjskiej – 12,1 IU/ml [58]. W tym ostatnim przypadku wykluczano również osoby z nałogiem palenia tytoniu.

Badane w niniejszej pracy osoby z grupy kontrolnej nie stanowiły takiej czysto nieatopowej populacji. Kryterium kwalifikującym był brak niepożądanych reakcji po NSLPZ. Natomiast były wśród nich osoby, które obserwowały u siebie w przeszłości lub aktualnie objawy kliniczne chorób atopowych, a w trakcie przeprowadzonych testów diagnostycznych u niektórych z nich stwierdzono pojedyncze dodatnie testy skórne lub obecność w surowicy swoistych IgE, bądź podwyższonych wartości całkowitych przeciwciał IgE. Była to więc grupa reprezentująca przeciętną populację osób dorosłych, o średniej wieku 38,8 lat. Stąd też średnia geometryczna całkowitego IgE w tej grupie wynosząca 48,3 IU/ml, a więc wyższa niż w wyselekcjonowanej nieatopowej populacji, wydaje się być uzasadniona. Tym bardziej, że w piśmiennictwie spotyka się dla populacji kaukaskiej średnie wartości IgE od 21–42 IU/ml [137]. Należy pamiętać, że IgE osiąga najwyższe wartości pomiędzy 6 a 15 rokiem życia [104], które następnie stopniowo maleją do najniższych po 60 roku życia [2].

W diagnostyce chorób atopowych duże znaczenie ma określenie zakresu górnej granicy wartości IgE całkowitego uznawanych za prawidłowe. Pod tym względem nie ma niestety zgodności, i w literaturze spotyka się różne umowne wartości uznawane za górną granicę prawidłowych stężeń tej immunoglobuliny. Dlatego też w niniejszej pracy wybrano kilka takich wartości.

Stężenie 87 IU/ml przyjęto za Cooksonem i wsp. [28], którzy zaczerpnęli je z ba-

dań kanadyjskich Holford-Strevens i wsp. [58]. Wartość ta odpowiada dwóm odchyleniom standardowym powyżej średniej dla badanej przez nich populacji. Na tej samej zasadzie obliczano dwa odchylenia standardowe powyżej średniej dla badanej w niniejszej pracy grupy kontrolnej, uważając ją za ogólną nie wyselekcjonowaną populację. Uzyskana wartość 261 IU/ml okazała się względnie wysoka, ponieważ grupa ta nie była pozbawiona całkowicie cech atopii. Zresztą w literaturze również posługiwano się zbliżoną wartością, tj. 200 IU/ml [46, 127]. Sporadycznie przyjmowano dla całkowitego IgE wartości jeszcze wyższe, czyli 300 IU/ml [57]. Ma to uzasadnienie, gdyż to konkretne badanie dotyczyło populacji japońskiej. Istnieje pogląd, że w tej populacji, jak również wśród ras zamieszkujących tereny tropikalne i subtropikalne średnie wartości IgE są wyższe ze względu na znacznie częstsze infekcje pasożytnicze [46]. Jednak niewątpliwie najczęściej powtarzającą się wartością, powyżej której stężenie IgE uważa się za podwyższone, jest 100 IU/ml [17, 82, 87, 94, 136, 137].

Istnieją tylko nieliczne doniesienia, w których oceniano IgE całkowite wśród osób z nietolerancją aspiryny. Spitz i wsp. stwierdzili, że w takiej grupie pacjentów istniała tendencja do wyższych wartości IgE w porównaniu z grupą osób zdrowych, lecz nie były to różnice istotne statystycznie [113]. Jako wartość rozgraniczającą przypadki atopowe od nieatopowych przyjęli oni stężenie IgE 100 ng/ml. Spostrzeżenia Spitza i wsp. są zbliżone do uzyskanych w niniejszej pracy. Tutaj również obserwowano większą liczbę osób z wartościami IgE, powyżej uznanych za graniczne, wśród pacjentów z nietolerancją aspiryny. Nie były to jednak różnice istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice takie ujawniły się dopiero przy wyższej górnej granicy, od której IgE uznawano za podwyższone. Wśród osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe takiej oceny dokonano po raz pierwszy w niniejszej pracy.

5.5. Ocena atopii według różnych definicji

Ponieważ rola poszczególnych parametrów służących do oceny atopii jest dyskusyjna, stąd też posługiwanie się pojedynczą cechą wydaje się być mało uzasadnione. Nabierają one wartości diagnostycznej, gdy są traktowane kompleksowo, a więc gdy w konkretnym przypadku uwzględnia się ich więcej niż jedną.

Większość dotychczasowych prób oceny atopii u chorych z astmą aspirynową opierała się na analizie pojedynczego parametru. Stąd w tej samej badanej grupie częstość występowania atopii wypadła różnie, w zależności od ocenianej cechy. Tak więc np. Czerniawska-Mysik oceniła częstość atopii na 22% w oparciu o sam atopowy wywiad rodzinny, a na 27% w oparciu o dodatnie testy skórne [30]. Z kolei Giraldo i wsp. stwierdzali występowanie atopii u 65,6% osób z astmą aspirynową, gdy uwzględniali tylko atopowy wywiad rodzinny, a u 50% badanych, gdy brali pod uwagę wyłącznie dodatnie testy skórne [47].

Samter i Beers w 1968 r. podjęli się próby oceny występowania atopii wśród chorych na astmę aspirynową, uwzględniając aż 3 kryteria: atopowy wywiad rodzinny, atopowy wywiad osobniczy, dodatnie testy skórne [98]. Do rozpoznania atopii wymagali oni, aby były spełnione przynajmniej dwie spośród trzech wymienionych powyżej cech. Taki warunek jednoczesnego występowania aż dwóch parametrów znacznie zawężył liczbę przypadków uznanych za atopowe. Być może było to powodem tak niskiej, bo zaledwie 3-procentowej częstości atopii w badanej przez nich populacji chorych z astmą aspirynową.

W 1988 r. Cookson i Hopkin, w związku z prowadzonymi przez nich badaniami nad dziedziczeniem atopii, wprowadzili nową jej definicję [26]. Pominęli oni kryteria kliniczne, czyli wywiad atopowy, uznając go za mało wiarygodny. Oparli się oni tylko na trzech kryteriach biologicznych, tj. dodatnich testach skórnych, obecności swoistych IgE i podwyższonym poziomie całkowitego IgE. Traktując każde z nich jako część tego samego zjawiska immunologicznego, do rozpoznawania atopii wystarczało, aby było spełnione jedno lub więcej spośród nich [26, 82]. Jednocześnie przyjęli oni względnie niską normę pozytywności dla każdej z trzech ocenianych cech: w testach skórnych – średnicę bąbla już od 2 mm, swoiste IgE w klasie co najmniej 1 i całkowite IgE w stężeniu powyżej 87 IU/ml. Takie zaś podejście stwarza prawdopodobieństwo względnie częstego wykrywania atopii w populacji. Na w.w. kryterium Cooksona i Hopkina opierali się w definiowaniu atopii do celów badań genetycznych inni autorzy, m.in.: angielscy [73], amerykańscy [91], japońscy [57]. Oprócz tego stosowali oni również inne definicje utworzone z połączenia typu "i/lub" różnych cech atopii [73, 91].

W niniejszej pracy również przeprowadzono analizę częstości występowania atopii, posługując się jej różnymi złożonymi definicjami, w których osoba uznana za atopową

musiała mieć jedną, lub więcej cech zawartych w danej definicji. Ogólnie należy stwierdzić, że pomiędzy grupą chorych nie tolerujących aspiryny, a osobami z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe nie obserwowano różnic statystycznie istotnych w częstości atopii, stosując różne definicje. Grupy te zresztą nie różniły się w zasadniczy sposób przy porównywaniu każdej z cech atopii z osobna (wywiad, testy skórne, swoiste czy całkowite IgE).

Stwierdzano natomiast takie różnice przy porównywaniu każdej z powyższych dwóch grup z grupą kontrolną. Na wzajemne relacje pomiędzy częstością atopii w grupach osób z nadwrażliwością na NSLPZ, a grupą kontrolną miało wpływ to, z jakich elementów składała się dana definicja.

Dlatego też, jeśli uwzględniała ona obecność swoistych IgE już w klasie 1, to nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy którąkolwiek z grup nadwrażliwości na NSLPZ, a grupą kontrolną. Wynikało to prawdopodobnie z obecności dużej liczby swoistych IgE klasy co najmniej 1 w grupie kontrolnej, tak że ich odsetek w tej grupie był nawet wyższy niż w każdej z grup nadwrażliwości na NSLPZ. Ponieważ obecność dodatnich wyników FAST w klasie co najmniej 2 była zdecydowanie niższa w grupie kontrolnej niż w obu grupach nadwrażliwości na NSLPZ, stąd też w przypadku definicji, które uwzględniały dopiero tę klasę swoistych przeciwciał IgE, obserwowano istotne różnice w częstości występowania atopii pomiędzy grupą kontrolną, a każdą z obu grup badanych chorych. Ten fakt wydaje się utwierdzać w przekonaniu o małej wartości diagnostycznej swoistych IgE klasy 1.

Podobne spostrzeżenia dotyczą górnej granicy IgE całkowitego uznanej za prawidłową. Różnice statystycznie istotne pomiędzy każdą z grup nadwrażliwości na NSLPZ, a grupą kontrolną ujawniały się przy wyższych granicach normy przyjętej dla tego parametru, a więc 261 IU/ml. Przy niższych zakresach obserwowano pewne różnice, ale nieistotne statystycznie. Stąd też w przypadku niektórych definicji atopii, uwzględniających IgE całkowite, obserwowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą kontrolną, a każdą z grup nadwrażliwości na NSLPZ, dopiero gdy rozpatrywano 261 IU/ml jako stężenie graniczne. W grupie kontrolnej tylko jedna osoba posiadała bowiem IgE całkowite w stężeniu przekraczającym tą wartość.

Jak wynika z powyższej analizy, atopia wydaje się występować częściej wśród osób z nadwrażliwością na NSLPZ niż w ogólnej populacji. Pozostaje to w zgodności

ze spostrzeżeniami Giraldo i wsp. [47], Chaffe i wsp. [19] czy Gu i wsp. [50], nie potwierdza zaś opinii Samtera i Beersa [98] czy Falliers [42].

Ten fakt jest podobny do częstszego występowania atopii w przypadkach alergii na insulinę [45] lub niepożądanych reakcji na lateks [89], dekstran [132] oraz jodowane środki kontrastowe [89].

6. WNIOSKI:

1. Częstość występowania atopii wśród chorych na astmę aspirynową oraz u osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe zależy od kryteriów definicji atopii.
2. Bez względu na przyjęte kryteria w obu grupach chorych z nietolerancją NSLPZ cechy atopii występują częściej niż w nie wyselekcjonowanej populacji ogólnej osób dobrze tolerujących NSLPZ, a zjawisko to ma cechy znamienności statystycznej.
3. Pomędzy chorymi na astmę aspirynową, a osobami nadwrażliwymi na leki pyrazolonowe nie obserwuje się istotnych różnic pod względem występowania poszczególnych cech atopii oraz częstości jej występowania, uwzględniając różne jej definicje.
4. Atopia może usposabiać do wystąpienia nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne.

7. STRESZCZENIE

Atopia, rozumiana jako rodzinna osobnicza zdolność do nadmiernej produkcji IgE w odpowiedzi na niewielkie ilości występujących powszechnie w środowisku alergenów wziewnych, spotykana jest obecnie u 20–30% ogólnej populacji. Jak wynika z literatury medycznej, jej częstsze występowanie u osób z niepożądanymi reakcjami na określone leki sprzyja niekiedy powstawaniu tego typu reakcji. Publikowane dotychczas wyniki dotyczące częstości występowania atopii wśród chorych z nietolerancją niesterydowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) są rozbieżne.

W niniejszej pracy oceniano występowanie atopii w dwóch odmiennych patogenetycznie zespołach klinicznych: w astmie oskrzelowej z nietolerancją aspiryny oraz w izolowanej nadwrażliwości na dwa leki pyrazolonowe: noramidopirynę i/lub aminofenazon, dobrze tolerujących aspirynę. Badaniami objęto 78 chorych na astmę aspirynową i 42 osoby z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe. Obie grupy porównywano z 50-osobową grupą kontrolną osób reprezentujących populację ogólną, dobrze tolerujących NSLPZ.

U wszystkich osób objętych badaniem dokonano szczegółowej oceny występowania cech atopii zarówno w oparciu o wywiad w kierunku schorzeń atopowych u badanego i w jego rodzinie, jak również wykonując te z badań *in vivo* i *in vitro*, które uznaje się w literaturze medycznej za pozwalające na scharakteryzowanie osoby jako atopowej.

U każdego z badanych wykonano punktowe testy skórne z wodnymi wyciągami powszechnych 16 alergenów wziewnych. W surowicy krwi oznaczono stężenie całkowitego IgE metodą nefelometryczną oraz poziom swoistych IgE wobec 5 określonych aeroalergenów metodą FAST. Oceniano dokładnie, jak często występuje w poszczególnych grupach badanych każda z powyższych cech, biorąc pod uwagę różne kryteria uznawania danego parametru za dodatnią cechę atopii. Przeanalizowano również szereg definicji atopii, na które składały się różne zestawienia powyższych parametrów. Oceniano, jak są one częste w każdej z trzech grup badanych osób.

Pod względem poszczególnych cech atopii nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą chorych nie tolerujących aspiryny, a osobami z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe. Natomiast niektóre z cech atopii obserwowano częściej w każdej z po-

wyższych dwóch grup osób z nadwrażliwością na NSLPZ w porównaniu z grupą kontrolną, aczkolwiek nie zawsze były to różnice statystycznie istotne.

Częstość atopowego wywiadu osobniczego i rodzinnego była podobna we wszystkich 3 grupach i wynosiła odpowiednio 21,8% i 34,6% u chorych z astmą aspirynową, 21,4% i 19,1% u osób nadwrażliwych na leki pyrazolonowe oraz 8,0% i 22,0% w grupie kontrolnej. Dodatni co najmniej 1 spośród 16 test skórnym stwierdzano zdecydowanie częściej wśród osób z nadwrażliwością na NSLPZ, tzn. u 43,6% osób z astmą aspirynową, 52,4% osób nadwrażliwych na leki pyrazolonowe i zaledwie u 6% w grupie kontrolnej. Pod względem częstości występowania swoistych IgE dla co najmniej jednego spośród 5 alergenów, nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy każdą z 3 grup, bez względu na to czy brano pod uwagę wyniki FAST w klasie 1, czy dopiero od klasy 2 wzwyż. Natomiast średnie geometryczne dla całkowitego IgE były zbliżone w obu grupach osób z nadwrażliwością na NSLPZ: 62,2 IU/ml w astmie aspirynowej i 63,4 IU/ml w nadwrażliwości na leki pyrazolonowe. W grupie kontrolnej wartość ta była niższa – 48,3 IU/ml, aczkolwiek nieistotnie statystycznie. Gdy rozpatrywano, jak często w każdej z 3 grup spotyka się osoby z podwyższonym całkowitym IgE, to takich osób było również zawsze więcej w każdej z obu grup nadwrażliwości na NSLPZ niż w grupie kontrolnej, bez względu na graniczną wartość, od której IgE uznawano za podwyższone (87 IU/ml, 100 IU/ml czy 261 IU/ml). Różnice statystycznie istotne ujawniły się jednak dopiero przy najwyższej spośród wymienionych wartości granicznych.

Gdy analizowano występowanie atopii w aspekcie różnych definicji, na które składały się dwie lub więcej z omówionych uprzednio cech w połączeniu typu "i/lub", jej częstość w poszczególnych grupach była nieco odmienna w zależności od definicji. W każdym jednak przypadku, wyniki uzyskane w grupie osób nie tolerujących aspiryny oraz u osób z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, były bardzo zbliżone. Różnice statystycznie istotne pojawiały się natomiast przy porównywaniu każdej z powyższych dwóch grup z grupą kontrolną, w której liczba osób spełniających określone definicje była zdecydowanie niższa.

Tak więc np. osób z dodatnim wywiadem atopowym osobniczym i/lub rodzinnym i/lub dodatnim co najmniej 1 testem skórnym było 64,1% w grupie z astmą aspirynową, 61,9% w grupie z nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, a zaledwie 26,0% w grupie kontrolnej ($p < 0,01$). W przypadku zaś odmiennej definicji, na którą składają się co naj-

mniej 1 dodatni test skórny i/lub co najmniej 1 dodatnie swoiste IgE w klasie co najmniej 2 i/lub podwyższone całkowite IgE, również częstość atopii była istotnie statystycznie wyższa w każdej z obu grup osób z nadwrażliwością na NSLPZ w porównaniu z grupą kontrolną.

Wyniki powyższych badań pozwalają na stwierdzenie, że atopia występuje częściej wśród osób z nietolerancją NSLPZ niż w ogólnej populacji, co potwierdziła szczegółowa analiza różnych jej cech i wielu różnorodnych definicji.

Nie udało się jednak wykazać istotnych różnic pomiędzy chorymi na astmę aspirynową, a osobami z izolowaną nadwrażliwością na leki pyrazolonowe, dobrze tolerującymi aspirynę, pomimo że te dwa odrębne zespoły kliniczne wydają się mieć różne mechanizmy patogenetyczne.

PIŚMIENICTWO

1. Adkinson N.F.: The radioallergosorbent test: Uses and abuses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 65, 1–4.
2. Al-Rayes H., Pachas W., Mirza N., Ahren D.J., Geha R.S., Vericelli D.: IgE regulation and lymphokine patterns in aging humans. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 630–636.
3. Arshad S.H., Hide D.W.: Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 235–241.
4. Arshad S.H., Matthews S., Gant C., Hide D.W.: Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet*, 1992, 339, 1493–1497.
5. Assern E.S.K.: Neuromuscular blocking drugs. W: *Allergic reactions to drugs*. Red.: de Weck A.L., Bundgaard H., Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg-New York–Tokyo, 1983, 299–312.
6. Astarita C., Harris R.J., de Fusco R., Franzese A., Biscardi D., Mazzacca F.R.M., Altucci P.: An epidemiological study of atopy in children. *Clin. Allergy*, 1988, 18, 341–350.
7. Aubert J., Charpin J.: Allergy to insulin. W: *Allergic reaction to drugs*. Red.: de Weck A.L., Bundgaard H., Springer-Verlag–Berlin–Heidelberg–New York–Tokyo, 1983, 713–716.
8. Berg T., Foucard T.: The birth of in vitro diagnosis of atopic allergy. *ACI News*, 1993, 5/5, 155–156.
9. Blumenthal M.N., Namboodiri K., Mendell N., Gleich G., Elston R.C., Yunis E.: Genetic transmission of serum IgE levels. *A. J. Med. Genet.*, 1981, 10, 219–228.
10. Borecki J., Ott J., Price J.F.: Demonstration of a common major gene with pleiotropic effects on immunoglobulin E and allergy. *Genet. Epidemiol.*, 1985, 2, 327–328.
11. Borish L., Dishuck J., Cox L., Mascali J.J., Williams J., Rosenwasser L.J.: Sézary syndrome with elevated serum IgE and hypereosinophilia: Role of dysregulated cytokine production. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 123–131.
12. Bousquet J.: In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. W: *Allergy. Principles and practice*. Wyd. III. Red.: Middleton E.,

- Read Ch.E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W., The CV Mosby Company, St. Louis–Washington–Toronto, 1988, 419–436.
13. Bousquet J., Knani J., Hejjaoui A., Ferrando R., Cour P., Dhivert H., Michel F.B.: Heterogeneity of atopy. I. Clinical and immunologic characteristics of patients allergic to cypress pollen. *Allergy*, 1993, 48, 183–188.
 14. Bousquet J., Michel F.B.: Precision of prick and puncture tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 870–872.
 15. Burney P.G.J.: Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 484–492.
 16. Burr I.W.: *Applied statistical methods*. Academic Press Inc., New York, 1974.
 17. Burrows B., Martinez F.D., Halonen M., Barbee R.A., Cline M.G.: Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 271–277.
 18. Carveth-Johnson A.O., Mylvaganam K., Child D.F.: Generalised allergic reaction with synthetic human insulin. *Lancet*, 1982, 2, 1287.
 19. Chafee F.H., Settupane G.A.: Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, 53, 193–199.
 20. Charpin D., Benzarti M., Hémon Y., Senft M., Alazia M., Arnaud A., Vervloet D., Charpin J.: Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 356–360.
 21. Ciszek J.: Czynniki genetyczne w astmie oskrzelowej. *Pneum. Pol.*, 1989, 1, 56–62.
 22. Clough J.B.: Pre- and post-natal events leading to allergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 462–465.
 23. Coca A.F., Cooke R.A.: On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J. Immunol.*, 1923, 8, 163–168.
 24. Cookson W.O.C.M.: Genetic aspects of atopy. W: *Epidemiology of Clinical Allergy. Monogr. Allergy. Red.*: Burr M.L., Basel, Kager, 1993, 31, 171–189.
 25. Cookson W.O.C.M., de Klerk N.H., Ryan G.R., James A.L., Musk A.W.: Relative risk of bronchial hyper-responsiveness associated with skin-prick test responses to common antigens in young adults. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 473–479.
 26. Cookson W.O.C.M., Hopkin J.M.: Dominant inheritance of atopic immu-

- noglobulin E responsiveness. *Lancet*, 1988, 1, 86–88.
27. Cookson W.O.C.M., Hopkin J.M.: Dominant inheritance of atopic immunoglobulin E responsiveness (letter, reply). *Lancet*, 1988, 1, 654.
 28. Cookson W.O.C.M., Sharp P.A., Faux J.A., Hopkin J.M.: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, 1989, 1, 1292–1294.
 29. Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandford A.J., Moffatt M.F., Shirakawa T., Sharp P.A., Faux J.A., Julier C., Souef P.N., Nakamura Y., Lathrop G.M., Hopkin J.M.: Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*, 1992, 340, 381–384.
 30. Czerniawska-Mysik G.: Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna, Kraków, 1980.
 31. Czerniawska-Mysik G.: Nadwrażliwość na leki pyrazolonowe. *Pol. Tyg. Lek.*, 1981, 7, 531–536.
 32. Czerniawska-Mysik G.: Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę? *Pneum. Pol.*, 1988, 10, 451–456.
 33. Czerniawska-Mysik G., Szczeklik A.: Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy*, 1981, 36, 381–384.
 34. De Swarte R.D.: Drug allergy – problems and strategies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 209–221.
 35. de Weck A.L.: Immunopatological mechanisms and clinical aspects of allergic reactions to drugs. W: *Allergic reactions to drugs*. Red.: de Weck A.L., Bundgaard H., Springer-Verlag-Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1983, 75–135.
 36. de Weck A.L.: Penicillins and cephalosporins. *Ibidem*, 423–482.
 37. de Weck A.L.: Drug allergy, immunotherapy, immune complexes and anaphylaxis. *Current Opinion in Immunology*, 1990, 2, 548–557.
 38. Didier A., Cador D., Bongrand P., Furstoss R., Fourneron P., Senft M., Philip-Joet F., Charpin D., Charpin J., Vervloet D.: Role of quaternary ammonium ion determinants in allergy to muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 578–584.
 39. Dreborg S.: Standardization of allergic preparations by in vitro and in vivo

- methods. *Allergy*, 1993, 48 (suppl. 14), 63–70.
40. Edfors-Lubs M.L.: Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol.*, 1971, 26, 249–285.
 41. Errikson N.E.: Total IgE influences the relationship between skin test and RAST. *Ann. Allergy*, 1989, 63, 65–69.
 42. Falliers C. J.: Aspirin and subtypes of asthma: Risk factor analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1973, 52, 141–147.
 43. Friedhoff L.R., Meyers D.A., Marsh D.G.: A genetic–epidemiologic study of human immune responsiveness to allergens in an industrial population. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1984, 73, 490–499.
 44. Ganz M., Unterman T., Roberts M., Uy R., Saghal S., Samter M., Grammer L.C.: Resistance and allergy to recombinant human insulin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 45–52.
 45. Garcia-Ortega P., Knobel H., Mirada A.: Sensitisation to human insulin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 45–52.
 46. Geha R.S.: Human IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 109–120.
 47. Giraldo B., Blumenthal M.N., Spink W.W.: Aspirin intolerance and asthma: a clinical and immunological study. *Ann. Intern. Med.*, 1969, 71, 479–482.
 48. Grammer L.: Specificity of immunoglobulin G against human (recombinant DNA) insulin in human insulin allergy and resistance. *J. Lab. Clin. Med.*, 1987, 109, 142–148.
 49. Grigoreas C., Pappas D., Galatas I.D., Kollias G., Papadimas S., Papadakis P.: Serum total IgE levels in a representative sample of a Greek population. *Allergy*, 1993, 48, 142–146.
 50. Gu X.F., Perichon B., Ostinelli J., Braunstein G., Lockhart A., Krishnamoorthy R.: HLA class II haplotypes in aspirin–sensitive asthmatic subjects. (Abstr.), *Eur. Respir. J.*, 1990, 3 (suppl.10), 123.
 51. Guilloux L., Ricard-Blum S., Ville G., Motun J.: A new radioimmunoassay using a commercially available solid support for the detection of IgE antibodies against muscle relaxants. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 153–159.
 52. Haddi E., Charpin D., Tafforeau M., Kulling G., Lanteaume A., Kleisbaucr J.P., Vervloet D.: Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy*, 1990, 45, 236–239.
 53. Haahtela T.: Skin tests used for epidemiologic studies. *Allergy*, 1993, 48

- (suppl. 14), 76–80.
54. Haahtela T., Jaakonmaki I.: Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin tests and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy*, 1981, 36, 251–256.
 55. Halpern G.M.: Evaluation of in vitro IgE testing to diagnose atopic disease. *Clin. Rev. Allergy*, 1989, 7, 23–48.
 56. Hamilton R.G.: Allergy testing. *Current Opinion in Immunology*, 1990, 2, 558–564.
 57. Hizawa N., Yamaguchi E., Ohe M., Itoh A., Furuya K., Ohnuma N., Kawakami Y.: Lack of linkage between atopy and locus 11q13. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 1065–1069.
 58. Holford-Strevens V., Warren P., Wong C., Manfreda J.: Serum total immunoglobulin E levels in Canadian adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 516–522.
 59. Holt P.G.: The role of immunological tolerance mechanisms in protection against allergic sensitization in the respiratory tract: contrasting effects of allergen exposure in adult versus newborn animals. W: *IgE-mediated allergy in childhood*. Red.: Johansson S.G.O., Pharmacia Allergy Research Foundation, Uppsala, 1989, 5–11.
 60. Hopkin J.M.: Genetics of atopy. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 263–265.
 61. Jarzab J., Bachowska E., Rogala E.: Kompleksy immunologiczne zawierające IgE w astmie oskrzelowej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1992, 34–35, 735–738.
 62. Jarzab J., Rogala B., Jawor B., Rogala E.: Swoiste przeciwciała IgE w krążących kompleksach immunologicznych. *Pneumon. Alergol. Pol.*, 1991, 59 (suppl.1), 45–52.
 63. Jensen E.J., Pedersen B., Schmidt E., Dahl R.: Serum IgE in nonatopic smokers, nonsmokers and recent exsmokers: Relation to lung function, airway symptoms and atopic predisposition. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 224–229.
 64. Johansson S.G.O.: IgE and the new understanding of allergy. W: *Diagnosis and treatment of IgE-mediated disease*. International Allergy Symposium, Uppsala, 24–26.09.1980, Red.: Johansson S.G.O., Excerpta Medica, Amsterdam–Oxford–Princeton, 1981, 21–29.
 65. Jurczak W., Rysz A., Kopiński P., Podolec Z., Głuszko P.: Wstępna ocena

- częstości występowania atopii w jednym z krakowskich zakładów pracy. *Pol. Tyg. Lek.*, 1990, 42–44, 873–875.
66. Kelly K.J., Kurup V., Zacharisen M., Resnick A., Fink J.N.: Skin and serologic testing in the diagnosis of latex allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1140–1145.
 67. Kjellman N.I.M.: Is atopy prevention realistic? *ACI News*, 1993, 5/2, 37–39.
 68. Kraft D., Roth A., Mischer P., Pichlers H., Ebner H.: Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicillin allergy. A long term follow-up study. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 21–28.
 69. Kuehr J., Karmaus W., Forster J., Frischer T., Hendel-Kramer A. Moseler M., Stephan V., Urbanek R., Weiss K.: Sensitization to four common inhalant allergens within 302 nuclear families. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 600–605.
 70. Kuno-Sakai H.: Total serum IgE and specific IgE antibodies in children with bronchial asthma. *Ann. Allergy*, 1986, 56, 488–491.
 71. Kurup V.P., Kelly K.J., Turjanmaa K., Alenius H., Reunala T., Palosuo T., Fink J.N.: Immunoglobulin E reactivity to latex antigens in the sera of patients from Finland and the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1128–1134.
 72. Lopez M.: Laboratory tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 1043.
 73. Lympny P., Welsh K.I., Cochrane G.M., Kemeny D.M., Lee T.H.: Genetic analysis of the linkage between chromosome 11q and atopy. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 1085–1092.
 74. Lynch N.R., Hagel I., Vargas M., Perez M., Lopez R.I., Garcia N.M., Di Prisco M.C., Arthur I.H.: Effect of age and helminthic infection on IgE levels in slum children. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1993, 3(2), 96–99.
 75. Maggi E., Macchia D., Parronchi P., Del Prete G., De Carli M., Piccini M.P., Simonelli C., Biswas P., Romagnani S., Ricci M.: The IgE response in atopy and infection. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21 (suppl.1), 72–78.
 76. Malling H.J.: Methods of skin testing. *Allergy*, 1993, 48 (suppl.14), 55–56.
 77. Marsh D.G., Huang S.K.: Molecular genetics of human immune responsiveness to pollen allergen. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21 (suppl.1), 168–172.
 78. Marsh D.G., Meyers D.A., Bias W.B.: The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1551–1559.

79. Marsh D.G., Zwollo P., Huang S.K.: Molecular and cellular studies of human immune responsiveness to the short ragweed allergen, Amb a V. *Eur. Respir. J.*, 1991, 4 (suppl.13), 60–67.
80. Mazurek H., Kurzawa R., Sordyl K.: Porównanie wyników testów skórnych z wynikami badań poziomu przeciwciał swoistych metodą RAST u dzieci do lat 3, chorujących na obturacyjne zapalenie oskrzeli. *Pneum. Pol.*, 1990, 4–5, 219–222.
81. Merrett T.G., Pantin C.F.A., Dimond A.H., Merrett J.: Screening for IgE-mediated allergy. *Allergy*, 1980, 35, 491–501.
82. Moffatt M.F., Sharp P.A., Faux J.A., Young R.P., Cookson W.O.C.M., Hopkin J.M.: Factors confounding genetic linkage between atopy and chromosome 11q. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 1046–1051.
83. Nizankowska E.: Patogeneza astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę a przemiany kwasu arachidonowego. Rozprawa habilitacyjna. Akademia Medyczna, Kraków, 1988.
84. Obtulowicz K., Radwan J., Mazurkiewicz A., Pulka G.: Immunoglobulina E w ustalaniu rodzaju i przyczyny astmy oskrzelowej. *Pol. Tyg. Lek.*, 1992, 38–39, 863–865.
85. Pastorello E.A.: Skin tests for diagnosis of IgE-mediated allergy. *Allergy*, 1993, 48 (suppl. 14), 57–62.
86. Patterson R.: Diagnosis and treatment of drug allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81, 380–384.
87. Peltonen L., Havu V.K., Mattila L.: Serum IgE in non-atopic adults and in dermatitis patients. *Allergy*, 1988, 43, 152–158.
88. Phagoo S.B., Wilson N.M., Silverman M.: Skin prick testing using allergen-coated lancets: a comparison between a multiple lancet device and a single lancet applied with varying pressures. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 589–593.
89. Pradal M., Charpin D., Vervloet D.: Risk factors for perioperative drug allergy. W: *Advances in Allergology and Clinical Immunology. The Proceedings of the XV-th European Congress of Allergology and Clinical Immunology, Paris, 10–15 May 1992*. Red.: Godard Ph., Bousquet J., Michel F.B., Parthenon Publishing Group Ltd, England, 1992, 601–609.
90. Rappaport I., de Ponce D., Sogn D., Wang Y.Y.: On the correlation between

- RAST and the allergy intradermal tests. *Ann. Allergy*, 1979, 43, 1–7.
91. Rich S.S., Roitman-Johnson B., Greenberg B., Robert S., Blumenthal M.N.: Genetic analysis of atopy in three large kindreds: no evidence of linkage to D11S97. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 1070–1076.
 92. Ritter Ch., Bättig M., Kraemer R., Stadler B.M.: IgE hidden in autoimmune complexes with anti-IgE autoantibodies in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 739–801.
 93. Roitt I, Brostoff J., Male D.: *Immunology*. The CV Mosby Company, St.Louis–Toronto, 1985.
 94. Romański B.: *Alergologia dla internistów*. PZWL, Warszawa, 1978.
 95. Rowe D.S.: The impact of the discovery of immunoglobulin E. W: 20 years with IgE – new prospects. *Materiały Sympozjum European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Palma de Mallorca, 23.04.1987. Red.: Debelic M., Medicom, UK, 1987, 7–13.
 96. Ruiz R.G.G., Richards D., Kemeny D.M., Price J.F.: Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 467–472.
 97. Samter M.: Intolerance to aspirin. *Hosp. Prac.*, 1973, 8, 85–90.
 98. Samter M., Beers R.F.: Intolerance to aspirin: clinical studies and considerations of its pathogenesis. *Ann. Intern. Med.*, 1968, 68, 975–984.
 99. Sandford A.J., Shirakawa T., Moffatt M.F., Daniels S.E., Ra C., Faux J.A., Young R.P., Nakamura Y., Lathrop G.M., Cookson W.O.C.M., Hopkin J.M.: Localisation of atopy and β subunit of high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) on chromosome 11q. *Lancet*, 1993, 341, 332–334.
 100. Schäfer T., Przybilla B., Ring J., Kunz B., Greif A., Überla K.: Manifestation of atopy is not related to patient's month of birth. *Allergy*, 1993, 48, 291–294.
 101. Schlumberger H.D.: Drug-induced pseudoallergic syndrome as exemplified by acetylsalicylic acid intolerance. *PAR. Pseudo-Allergic Reactions: Involvement of Drugs and Chemicals*, 1980, 1, 125–203.
 102. Schulte J.R., Vieluf D.: Anaphylaxis during anaesthesia due to latex allergy. *ACI News*, 1989, 1/3, 74–75.
 103. Sears M.R., Chow C.M., Morseth D.J.: Serum total IgE in normal subjects and the influence of family history of allergy. *Clin. Allergy*, 1980, 10, 423–426.

104. Sears M.R., Burrows B., Flannery E.M., Herbison G.P., Hewitt C.J., Holdaway M.D.: Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 325, 1067–1071.
105. Shaw R.A., Crane J., Pearce N., Burgess C.D., Bremner P., Woodman K., Beasley R.: Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 561–568.
106. Shirakawa T., Marimoto K.: Effect of lifestyle on levels of specific IgE antibodies. *Allergy*, 1993, 48, 177–182.
107. Shirakawa T., Morimoto K., Hashimoto T., Furuyama J., Yamamoto M., Takai S.: Linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q in Japanese families. *Human Gene Mapping 11. Cytogenet. Cell Genet.*, 1991, 58, 1970.
108. Sibbald B.: Genetic basis of atopy. *Respir. Med.*, 1991, 85, 351–352.
109. Sibbald B., Turner-Warwick M.: Factors influencing the prevalence of asthma in first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics. *Thorax*, 1979, 34, 332–337.
110. Siegel S.: *Non-parametric statistics for the behavioral sciences*. Mc Graw-Hill, New York, 1956.
111. Slater J.E., Chhabra S.K.: Latex antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 673–678.
112. Sogn D.D.: Prevention of allergic reactions to penicillin. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 1051–1052.
113. Spitz E., Gelfand E.W., Sheffer A.L., Austen K.F.: Serum IgE in clinical immunology and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1972, 49, 337–347.
114. Sriramarao P., Selvakumar B., Damodaran C., Subba Rao B.S., Prakash O., Subba Rao P.V.: Immediate hypersensitivity to *Parthenium hysterophorus*. I. Association of HLA antigens and *Parthenium* rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 555–560.
115. Stanworth D.R.: The discovery of IgE. *Allergy*, 1993, 48, 67–71.
116. Stevenson D.D.: Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 617–622.
117. Suzuki S., Takafuji S., Miyamoto T.: Particulate air pollutants as enhancers of IgE

- production. *ACI News*, 1989, 1/3, 76–78.
118. Sullivan T.J., Wedner H.J., Shatz G.S., Yecies L.D., Parker Ch.W.: Skin testing to detect penicillin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 171–180.
 119. Swatko A., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J., Szmidt M.: Lack of specific IgE against house dust and *Dermatophagoides pteronyssinus* in aspirin-sensitive asthmatics with positive skin and inhalation test. *Allergol. and Immunopathol.*, 1982, 10, 277–282.
 120. Szczeklik A.: Analgesics, allergy and asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, 10, 401, 405.
 121. Szczeklik A.: Analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Red.: de Weck A.L., Bundgaard H., Springer-Verlag-Berlin- Heidelberg-New York-Tokyo, 1983, 277–293.
 122. Szczeklik A.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and asthma in man. W: *Asthma: Basic Mechanisms and Therapeutic Perspectives*. Red.: Vane J.R., Higgs G.A., Marsico S.A., Nistico G., Pythagora Press, Roma-Milan, 1989, 233–247.
 123. Szczeklik A., Czerniawska-Mysik G., Nizankowska E.: Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf Pyrazolonepräparate. W: *100 Jahre Pyrazolone – eine Bestandsaufnahme*. Red.: Brune K., Lanz R., Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1985, 247–252.
 124. Szczeklik A., Gryglewski R.J., Czerniawska-Mysik G.: Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1977, 60, 276–284.
 125. Szczeklik A., Nizankowska E.: Asthma bronchique et médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. W: *Allergologie. Wyd.III*. Red.: Charpin J., Vervloet D., Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1992, 762–778.
 126. Task force on allergic reactions to latex. Committee report. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 16–18.
 127. Thompson R.A., Bird A.G.: How necessary are specific IgE antibody tests in allergy diagnosis? *Lancet*, 1983, 1, 169–172.
 128. Toelle B.G., Peat J.K., Salome C.M., Mellis C.M., Woolcock A.J.: Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146,

633–637.

129. Vane J.R.: Inhibition of prostaglandin biosynthesis as the mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol.*, 1977, 231, 232–241.
130. van der Zee J.S., de Groot H., van Swieten P., Jansen H.M., Aalberse R.C.: Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: Study of histamine release, complement activation in vitro and occurrence of allergen-specific IgG. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 270–281.
131. Vervloet D., Haddi E., Tafforeau M., Lanteuame A., Kulling G., Charpin D.: Reliability of respiratory symptoms to diagnose atopy. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 733–737.
132. Vervloet D., Pradal M.: *Drug allergy*. Red.: S-M Ewert AB, Sundbyerg, Sweden, 1992.
133. Warren C.P.W., Holford-Strevens V., Wong C., Manfreda J.: The relationship between smoking and total immunoglobulin E levels. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 370–375.
134. Wiles P.G., Guy R., Watkins S.M., Reeves W.G.: Allergy to purified bovine, porcine and human insulines. *Br. Med. J.*, 1983, 287, 531.
135. Wittig H.J., Belliot J., Filippi I., Royal G.: Age related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 66, 305–313.
136. Yunginger J.W.: Clinical significance of IgE. W: *Allergy. Principles and practice*. Wyd.III. Red.: Middleton E., Read Ch.E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W., The CV Mosby Company, St.Louis–Washington–Toronto, 1988, 849–860.
137. Zetterström O., Johansson S.G.O.: IgE concentrations measured by PRIST in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. *Allergy*, 1981, 36, 537–547.