

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Łukasz Kasper

**Częstość występowania astmy aspirynowej
w populacji osób dorosłych w Polsce**

Praca doktorska

Promotor pracy:

Prof. dr hab. med. Krzysztof Śladek

Kierownik II Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych CM UJ:

Prof. dr hab. med. Andrzej Szczeklik

Kraków, 2006

*Autor pragnie podziękować wymienionym niżej osobom za ich znaczny wkład
w powstanie tej pracy. Są to:*

Prof. dr hab. med. Krzysztof Śladek. Promotor pracy

Prof. dr hab. med. Andrzej Szczeklik. Kierownik II Katedry Chorób Wewnętrznych

Spis treści

Spis rycin	4
Spis tabel	5
Wykaz skrótów	6
1. Wstęp	7
1.1. Epidemiologia astmy oskrzelowej	7
1.2. Działania niepożądane leków.....	10
1.3. Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na leki	11
1.4. Obraz kliniczny reakcji nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ	12
1.5. Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę	15
1.5.1. Historia badań nad astmą z nadwrażliwością na aspirynę	15
1.5.2. Definicja i obraz kliniczny astmy aspirynowej	17
1.5.3. Epidemiologia astmy aspirynowej	19
1.5.4. Patogeneza astmy aspirynowej	21
2. Założenia i cel pracy	25
3. Materiał i metody	27
3.1. Opis badania epidemiologicznego	27
3.2. Osoby badane	32
3.3. Metody badania	33
3.3.1. Analiza ankiet epidemiologicznych	33
3.3.2. Weryfikacja osób z podejrzeniem astmy aspirynowej	34
3.3.3. Ocena ciężkości astmy oskrzelowej	36
3.3.4. Grupa kontrolna	37
3.3.5. Doustny test prowokacyjny z aspiryną	37
3.3.6. Analizy statystyczne	38
4. Wyniki	40
4.1. Częstość występowania astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę	40
4.2. Charakterystyka kliniczna chorych na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na NLPZ	44
5. Dyskusja.....	51
6. Wnioski	61
7. Streszczenie	62
8. Synopsis	65
9. Piśmiennictwo	68

Spis rycin

Rycina 1.	Ośrodki uczestniczące w badaniu	27
Rycina 2.	Częstość występowania astmy oskrzelowej w populacji osób dorosłych w Polsce	40
Rycina 3.	Częstość występowania objawów po NLPZ wśród chorych z astmą oskrzelową ($n=75$)	41
Rycina 4.	Częstość występowania astmy oskrzelowej i astmy aspirynowej w populacji osób dorosłych w Polsce	42
Rycina 5.	Częstość występowania wszystkich rodzajów (łącznie z astmą aspirynową) reakcji nadwrażliwości na NLPZ oraz klinicznie objawowej astmy aspirynowej wśród chorych z astmą oskrzelową.....	43
Rycina 6.	Reakcje zgłaszane przez chorych z potwierdzoną astmą aspirynową ($n=11$)	43
Rycina 7.	Zestawienie ciężkości astmy oskrzelowej w poszczególnych podgrupach badanych	46
Rycina 8.	Statystyczny model regresji logistycznej oceny ciężkości astmy oskrzelowej	48
Rycina 9.	Statystyczny model regresji logistycznej oceny ciężkości choroby wśród chorych na astmę oskrzelową z objawami nadwrażliwości na NLPZ	49

Spis tabel

Tabela 1. Kluczowe pytania dla rozpoznania astmy aspirynowej zawarte w kwestionariuszu szczegółowym (wycinek kwestionariusza szczegółowego dla dorosłych)	32
Tabela 2. Struktura demograficzna badanych subpopulacji	44
Tabela 3. Charakterystyka kliniczna astmy oskrzelowej pacjentów w obu podgrupach	45
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w obu podgrupach pod kątem współwystępowania zapalenia zatok oraz schorzeń alergicznych	50

Wykaz skrótów

AIA	astma aspirynowa (<i>aspirin induced asthma</i>)
AIANE	Europejska Sieć Aspirynowa (<i>European Network on Aspirin-Induced Asthma</i>)
BAL	popłuczyny oskrzelowo-pęcherzykowe
COX	cyklooksygenaza
COX-1	cyklooksygenaza 1
COX-2	cyklooksygenaza 2
cys-LT	leukotrieny cysteinyłowe
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Study</i>
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (<i>Global Initiative for Asthma</i>)
IgE	immunoglobulina E
IgG	immunoglobulina G
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PGE ₂	prostaglandyna E2
SD	odchylenie standardowe
\bar{x}	średnia arytmetyczna

1. WSTĘP

1.1. Epidemiologia astmy oskrzelowej

Gwałtowny rozwój cywilizacyjny zapoczątkowany w zeszłym stuleciu pociągnął za sobą pojawienie się wielu nowych problemów zdrowotnych. Dolegliwości układu krążenia, nowotwory i schorzenia alergiczne, a w tym przede wszystkim astma oskrzelowa, stanowią poważny problem w praktyce lekarskiej we współczesnym świecie. Obciążenia społeczne i koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej odczuwane są bowiem przez wszystkie systemy opieki zdrowotnej na świecie, zarówno państw bogatych, jak i rozwijających się.

Pod koniec XX wieku nasza wiedza o patofizjologii astmy, przebiegu klinicznym choroby, sposobach leczenia i kontroli objawów była coraz większa. Niemniej jednak, obserwowany w ostatnich 30 latach wzrost zapadalności, chorobowości na astmę i inne schorzenia alergiczne zaniepokoił badaczy, którzy jednoznacznie nie potrafili odpowiedzieć, dlaczego tak się dzieje. Sytuacja ta stała się powodem powołania w 1993 roku grupy naukowców, którzy pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia oraz Narodowego Instytutu Serca, Płuc i Krwi opracowali program rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Raport GINA – Światowej Inicjatywy Zwalczania Astmy (*Global Initiative for Asthma*) został opublikowany po raz pierwszy w 1995 roku, a następnie w kolejnych latach był uaktualniany (1). Ostatnia modyfikacja raportu miała miejsce w 2005 roku. Wytyczne GINA zostały zaakceptowane przez większość organizacji zdrowotnych na całym świecie, stanowiąc bazę dla narodowych programów rozpoznawania i leczenia astmy oskrzelowej. Warty podkreślenia jest fakt, że nigdy wcześniej w historii nie powstały tak przejrzyste standardy postępowania w chorobach układu oddechowego. Duże zainteresowanie badaniami epidemiologicznymi w ostatnich dziesięcioleciach dwudziestego wieku dało również swój wyraz w raportach GINA, gdzie epidemiologia astmy

stanowi istotną część tego opracowania. Jednak, pomimo licznych w tym czasie publikacji, próby porównywania współczynników zapadalności i chorobowości w różnych rejonach świata okazały się dość trudne. Wynikało to z braku w tym czasie „złotego standardu” – jednoznacznej definicji astmy oskrzelowej, którą można by było wykorzystać w analizie epidemiologicznej. Wyniki te, w zależności od zastosowanych kryteriów rozpoznawania astmy, prowadziły do zawyżania bądź zaniżania współczynników chorobowości (2, 3). Konsekwencją tego były próby stworzenia uniwersalnych kwestionariuszy, którymi można by się było posługiwać w ocenie objawów astmatycznych, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych (3). Wyniki tych prac zaowocowały na początku lat 90. pierwszymi na skalę światową publikacjami projektów badawczych (2, 3).

Nasza wiedza dotycząca chorobowości i zapadalności na astmę alergiczną i niealergiczną wynika w dużej mierze z dwóch programów ogólnoświatowych, którym patronuje Komitet Wykonawczy Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (4). Pierwszy z nich, program ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), dotyczy badań epidemiologicznych u dzieci (2, 5). Program ten, zapoczątkowany w 1991 roku, obecnie kontynuowany w 106 krajach świata z 208 ośrodkami badawczymi, został podzielony na trzy fazy (5, 6).

Faza pierwsza badania ujawniła znaczne różnice w występowaniu astmy na świecie (2), których to różnic nie udało się wyjaśnić w oparciu o dotychczasową wiedzę o astmie i chorobach alergicznym. Niektóre dane z drugiej fazy tego badania, prowadzonego w latach 1998–2004, posłużyły do oszacowania występowania atopii, nadreaktywności oskrzeli, oceny czynności płuc i porównania jej pomiędzy różnymi populacjami dzieci (7, 8).

W drugiej fazie szukano potencjalnych przyczyn tak dużych różnic w częstości, czynników protekcyjnych i predysponujących do rozwoju choroby. Najnowsze doniesienia z trzeciej fazy, w trakcie której ponownie oszacowano częstość astmy, występowanie alergicznego nieżyty nosa i alergii skórnych mówią o dalszym niewielkim wzroście chorobowości wśród dzie-

ci młodszych, natomiast w starszych grupach wiekowych wyraźnie widać zahamowanie gwałtownego wzrostu w zapadalności na astmę oskrzelową (9, 10, 11). Analizy trendów czasowych w badaniach kanadyjskich i europejskich pokazują, że szczyt chorobowości na astmę oskrzelową, szczególnie wśród dzieci, osiągnął granicę ok. 8–12% (12). Obserwowaną obecnie stabilizację zachorowalności oraz spowolnienie ogólnoświatowego rozprzestrzeniania się astmy tłumaczyć można po części implementowaniem światowych i narodowych programów walki z tą chorobą, jej prewencji, a przede wszystkim jej leczenia (13).

Badanie *European Community Respiratory Health Study* (ECRHS) (3, 14), przeprowadzone wśród 140 000 mieszkańców 22 krajów Europy, dotyczy występowania objawów astmy oraz atopii u dorosłych w wieku 20–44 lat. W pierwszej fazie badania, które miało miejsce w latach 1991–1993, zbierano informacje dotyczące występowania objawów astmy, jak również badano narażenie na znane i potencjalne czynniki ryzyka rozwoju choroby. W tym czasie wiele cennych informacji dotyczących wpływu różnic geograficznych na występowanie astmy uzyskano w badaniu ISAAC. Obecnie druga faza tego badania, przeprowadzona w 14 państwach, koncentruje się na powtórnej ocenie objawów astmatycznych oraz analizie ekspozycji na czynniki wpływające na rozwój i ciężkość choroby. Do badanych czynników zaliczono wpływ palenia tytoniu, obecność zwierząt, jak również zanieczyszczenia środowiska. W podgrupach respondentów rozpoczęto pobieranie próbek z domowych materaców, w celu oceny narażenia na alergeny roztoczy kurzu domowego, oraz próbki krwi do badań genetycznych.

W badaniach epidemiologicznych prowadzonych w latach 90. wśród populacji osób dorosłych w krajach europejskich częstość występowania astmy oskrzelowej wahała się od 2,7% do 12% (16, 17, 18). Najwyższy odsetek astmy i atopii rejestrowany był w państwach anglojęzycznych. Należy dodać, że najwyższy odsetek astmatyków wśród dzieci i dorosłych rejestrowany jest w Australii, gdzie sięga 11,9%, a atopia występuje u 56,4% populacji australij-

skiej (15). W Anglii astmę rozpoznawano podobnie u 12% badanych dorosłych, a odsetek atopików w tym kraju wynosił 40% (16). Do krajów, w których astma występuje najrzadziej zaliczają się Niemcy, gdzie choroba ta występuje u 2,7% populacji, podczas gdy częstość atopii w tym kraju szacuje się na 35% (16, 17, 18). W Polsce badanie częstości występowania astmy i chorób alergicznych przeprowadzono pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w 2000 roku (19). Badanie to wzorowane było na dwóch badaniach europejskich, które uzupełniono pytaniami weryfikującymi rozpoznanie astmy. Jak się okazało, częstość astmy w Polsce wyniosła 5,4% populacji.

Na podstawie publikowanych wyników badań epidemiologicznych najniższe wskaźniki występowania astmy obserwowano w krajach Wschodniej i Środkowej Europy, wyższe w krajach śródziemnomorskich, a najwyższe w północnych angielskojęzycznych rejonach naszego kontynentu (20).

1.2. Działania niepożądane leków

Działania niepożądane leków stanowią istotny problem medyczny na świecie. Do przyczyn tego stanu rzeczy należy zaliczyć ogromną różnorodność środków leczniczych na rynku oraz łatwość w zdobyciu najpopularniejszych leków przeciwbólowych, tzn. niesterydowych leków przeciwzapalnych. Wśród tych leków znajduje się aspiryna, środek nie tylko doskonale poznany przez naukowców, ale i nadal najpopularniejszy środek leczniczy na świecie.

Działania niepożądane leków obejmują wiele różnorodnych objawów przedmiotowych i podmiotowych. Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia, do działań niepożądanych leków nie zalicza się niepowodzeń leczniczych ani efektów celowego przedawkowania leku, nadużywania leku lub błędów w jego podawaniu. Ciężkie działania niepożądane leków stanowią w Stanach Zjednoczonych ważny problem zdrowotny, a mianowicie są przyczyną 75 000–106 000 zgonów rocznie (22). Wśród tych zdarzeń większość stanowią efekty ubocz-

ne, wynikające z działania substancji czynnych, interakcje lekowe, zaburzenia powstałe w wyniku zmienionych szlaków biotransformacji w ustroju. Należy tutaj wymienić również efekty leków związane z zaburzeniem flory fizjologicznej oraz dodatkowe działania farmakologiczne leku, takie jak np. wywołane przez kwas acetylosalicylowy krwawienie z przewodu pokarmowego (21). Reakcje nadwrażliwości na leki stanowią około 25% działań niepożądanych leków i dotyczą ponad 7% ogólnej populacji (23). Jak się okazuje, kwas acetylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne w 25% przypadków odpowiadają za te reakcje (24).

1.3. Klasyfikacja reakcji nadwrażliwości na leki

Zgodnie z nową klasyfikacją alergologiczną zaproponowaną przez grupę badaczy pod kierownictwem Prof. Johanssona, a opublikowaną w 2001 roku pod patronatem Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, wszystkie reakcje polekowe, dotychczas uważane za alergiczne, powinny być określane mianem nadwrażliwości (4). W sytuacji, gdy w mechanizmie nadwrażliwości udowodnione zostanie tło immunologiczne, mówimy o reakcjach alergicznych na leki, które przebiegać mogą z udziałem lub bez udziału przeciwciał klasy IgE. Obecność przeciwciał IgE przeciwko lekom lub ich składnikom determinuje wystąpienie klasycznej reakcji anafilaktycznej. Natomiast reakcje przebiegające bez udziału przeciwciał IgE spowodowane mogą być obecnością aktywowanych limfocytów T, granulocytów kwasochłonnych i przebiegać mogą z udziałem przeciwciał klasy IgG. Należą tutaj również liczne reakcje, których mechanizm immunologiczny nie został do końca wyjaśniony. Reakcje, które przebiegają na podłożu immunologicznym stanowią zaledwie około 6–10% wszystkich tego typu zdarzeń (25). Pozostałe 90% to reakcje niealergicznej nadwrażliwości na leki. Do tej grupy zaliczamy między innymi idiosynkrazję, czyli nietolerancję na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne. Reakcje te narastają szybko i mogą przybierać ogóln-

noustrojową formę. Obraz kliniczny tych odczynów może przypominać klasyczne schorzenia alergiczne. Mogą wystąpić takie objawy, jak świsty i stridor oraz duszność w wyniku skurczu oskrzeli lub obrzęku krtani, wysiew pokrzywki i znaczny spadek ciśnienia krwi. Obraz kliniczny idiosynkrazji niekiedy również naśladuje reakcje immunologiczne. Pewne reakcje natychmiastowe na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne z objawami ze strony skóry lub układu oddechowego mogą bardzo przypominać reakcje anafilaktyczne.

Aspiryna i niesterydowe leki przeciwzapalne, podobnie jak inne leki, mogą powodować reakcje nadwrażliwości przebiegające zarówno na drodze immunologicznej jak i niezależnie od niej. Cytując za ekspertami amerykańskimi, że „niemal każdy lek może wywołać reakcję alergiczną, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wprost proporcjonalnie do częstości stosowania danego leku w populacji ogólnej” (22) i biorąc pod uwagę powszechność stosowania aspiryny i innych NLPZ (*niesterydowych leków przeciwzapalnych*), nadwrażliwość na te leki stanowi poważny problem kliniczny. Znane powszechnie wszystkim lekarzom reakcje niepożądane, takie jak reakcje hepatotoksyczne, śródmiąższowe zapalenie nerek, powikłania krwotoczne, w tym krwotoczne zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia hematologiczne – trombocytopenia, anemia, rumień guzowaty, toksyczna martwica skóry, zespół Stevens–Johnsona, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, stanowią tylko część z groźnych dla życia pacjentów powikłań stosowania NLPZ.

1.4. Obraz kliniczny reakcji nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ

Analizując różnorodny obraz reakcji polekowych, zespół pod kierownictwem Stevensona (26) i Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej opublikował w 2001 roku kliniczny podział reakcji nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ. W klasyfikacji tej uwzględniono prawdopodobny mechanizm patogenetyczny oraz charakterystyczny obraz kliniczny tych reakcji. Wyróżniono osiem typów reakcji. Pierwsze cztery ściśle wiążą się z farmakologicz-

nym hamowaniem przez aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne aktywności cyklooksygenazy (COX), ważnego enzymu w cyklu przemian kwasu arachidonowego. Pozostałe cztery reakcje są specyficzne, charakterystyczne dla konkretnej substancji lekowej i prawdopodobnie przebiegają na drodze immunologicznej, całkowicie niezależnie od hamowania cyklooksygenazy.

Typ pierwszy reakcji odnosi się ściśle do chorych na astmę oskrzelową, u których często występuje przewlekłe zapalenie zatok i polipy nosa. U tych chorych po zażyciu aspiryny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych pojawia się napad astmy oskrzelowej, nieżyt błony śluzowej nosa, przekrwienie spojówek, zaczerwienienie twarzy, obrzęk tkanek miękkich wokół oczu. Niektórzy pacjenci mogą mieć objawy jedynie ze strony dolnych dróg oddechowych, podczas gdy inni mogą doświadczać objawów ze strony górnych dróg oddechowych, czyli nosa, zatok i oczu. Tę postać kliniczną nazywamy astmą aspirynową. W niektórych przypadkach pojawiają się również dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz skóry. W pierwszym typie reakcję wywołują zarówno aspiryna, jak również inne niesterydowe leki przeciwzapalne posiadające zdolność hamowania cyklooksygenazy.

Typ drugi reakcji dotyczy skóry. Wśród niektórych chorych cierpiących na przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę, po zażyciu aspiryny i innych NLPZ w 15 minut do dwóch godzin dochodzi do wysiewu bąbli pokrzywkowych zlokalizowanych głównie na twarzy, owłosionej skórze głowy, szyi i górnej części klatki piersiowej, często połączonego z obrzękiem naczyń nioruchowym. Reakcje te zależą od dawki przyjętego leku, jak również od nasilenia objawów przewlekłej pokrzywki. Im bardziej nasilone objawy, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów po aspirynie i tym bardziej są one uciążliwe dla chorego. Problem dotyczy 20–40% chorych na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną i określany jest jako pokrzywkowo-obrzękowa postać nadwrażliwości na aspirynę (27, 28). Patomechanizm skórnej postaci nad-

wrażliwości na aspirynę jest podobny do oskrzelowej postaci i polega na zahamowaniu aktywności COX przez aspirynę i zwiększonej syntezie leukotrienów cysteinylowych (29, 48).

Trzeci typ reakcji po NLPZ jest rzadko spotykany i dotyczy zdrowych osób. Pokrzywka/obrzęk naczynioruchowy występuje po zażyciu NLPZ u wcześniej zdrowych ludzi. Ponadto okazuje się, że niektórzy z nich w późniejszym okresie rozwiną objawy przewlekłej pokrzywki. U niektórych osób będą występowały epizody pokrzywkowe bez wcześniejszej ekspozycji na aspirynę, w przeciwieństwie do osób, u których epizody pokrzywkowe będą się pojawiały wyłącznie po zastosowaniu któregoś leku z grupy NLPZ.

Niekiedy reakcji organizmu na NLPZ nie można opisać typowym, charakterystycznym zespołem objawów. Takie przypadki kliniczne zaliczamy do czwartej grupy reakcji krzyżowych po lekach blokujących cyklooksigenazę-1. Spotykane reakcje ze strony górnych dróg oddechowych, reakcje skórne, skurcz oskrzeli sugeruje, że w wyzwoleniu objawów uczestniczyć mogą niezależne mechanizmy patogenetyczne.

Ponadto opisywano przypadki, w których nadwrażliwość na aspirynę bądź któryś z innych leków niesterydowych manifestował się występowaniem objawów pokrzywkowych, obrzęku naczynioruchowego tylko w odpowiedzi na ten konkretny specyfik. W opisywanym piątym typie reakcji, gdzie pokrzywka i obrzęk wywoływane są przez jeden lek u zdrowych osób, nie występują reakcje krzyżowe. W tej nadwrażliwości na lek ryzyko jest większe w przypadku obecności atopii (31, 50).

Szósty typ reakcji klinicznych obejmuje reakcje anafilaktyczne indukowane przez jeden lek. Uogólnione reakcje IgE-zależne obserwowane były po wielu niesterydowych lekach przeciwzapalnych. W retrospektywnym badaniu, obejmującym 266 przypadków reakcji anafilaktycznych, ponad połowa z nich wywołana była przez aspirynę bądź inny lek z grupy NLPZ (32).

W siódmej grupie reakcji na specyficzne niesterydowe leki przeciwzapalne znajdują się chorzy, którzy rozwinęli w reakcji na konkretny lek aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Opisywano tego typu reakcje po ibuprofenie, sulindaku i naproksenie. Do tej pory tego typu reakcji nie obserwowano po aspirynie.

Znane są również opisywane w literaturze pojedyncze przypadki zapalenia płuc jako wyraz nadwrażliwości po niektórych niesterydowych lekach przeciwzapalnych (33). Interesujący jest fakt, że nie zanotowano tego typu nadwrażliwości po aspirynie, jak również nie obserwuje się krzyżowej reakcji na inne NLPZ.

1.5. Astma oskrzelowa z nadwrażliwością na aspirynę

1.5.1. Historia badań nad astmą z nadwrażliwością na aspirynę

Przez wiele stuleci preparaty wyciągu z kory wierzby, wywary z soku topoli intuicyjnie używane były przez ludzkość jako preparaty przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Wspominał już o tym w starożytności Hipokrates (34). Jednak musiało upłynąć kolejne dwa tysiące lat, kiedy to Edward Stone w 1763 roku potwierdził dobroczynne działanie wyciągu z kory wierzby w leczeniu zapalenia stawów. Dopiero w drugiej połowie dziewiętnastego wieku opracowano syntezę chemiczną salicylanu sodu, a w 1897 roku Feliks Hoffman zsyntetyzował pierwszą tabletkę aspiryny (34). W dwa lata po tym wydarzeniu koncern Bayer rozpoczął masową produkcję najpopularniejszej „tabletki przeciwbólowej” wszechczasów. Niewiele później, bo już w 1902 roku, Hirschberg odnotował przypadek objawów niepożądanych po aspirynie. Przedstawił chorego, u którego po zażyciu aspiryny wystąpił obrzęk naczyń ruchomy (35). A dziesięć lat później Gilbert opisał chorobę, która doznała silnego napadu duszności po zastosowaniu tabletki aspiryny (36).

Kolejnym kamieniem milowym w historii nadwrażliwości na aspirynę jest rok 1922, kiedy to Widal przedstawił zespół objawów klinicznych nazwanych „triadą aspirynową”.

W skład tego zespołu wchodzi astma oskrzelowa, polipy nosa i nadwrażliwość na aspirynę (37). W polskim piśmiennictwie pierwszy przypadek triady aspirynowej Widala został odnotowany w 1925 roku przez krakowskiego lekarza Wierzuchowskiego.

Druga połowa dwudziestego wieku obfituje w teorie próbujące wyjaśnić patomechanizm reakcji nadwrażliwości na aspirynę. Lata sześćdziesiąte przynoszą hipotezę Samtera i Beersa sugerującą nieimmunologiczny przebieg reakcji po aspirynie, związany według autorów z paradoksalną stymulacją przez ten lek zmienionych receptorów bradykininowych (38). Mimo to, przez dłuższy czas uważano, że patomechanizm astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę wynika z immunologicznej odpowiedzi na lek. Dopiero sir John Vane w 1971 roku przedstawił mechanizm działania aspiryny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych. Wykazał on, że aspiryna hamuje aktywność cyklooksygenazy. Enzym ten jest kluczowy w produkcji prostaglandyn – ważnych mediatorów stanu zapalnego i bólu. Za to odkrycie sir J. Vane otrzymał w 1982 roku Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny.

W latach 90. zeszłego stulecia wykryto dwie izoformy cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, i szybko się okazało, że w astmie aspirynowej COX-1 odgrywa zasadniczą rolę. W tym czasie opracowano selektywne inhibitory COX-2, tak aby nie blokować dobroczynnego wpływu na organizm ludzki produktów cyklooksygenazy-1 i uniknąć powikłań ze strony przewodu pokarmowego, spowodowanych działaniem produktów COX-2. Ponadto okazało się, że chorzy na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na aspirynę mogą bezpiecznie stosować selektywne inhibitory COX-2, co potwierdziło kluczową rolę izoformy COX-1 w patomechanizmie astmy aspirynowej (39). Nadal trwają natomiast badania i kontrowersje związane z wpływem tych leków na układ krążenia (40).

1.5.2. Definicja i obraz kliniczny astmy aspirynowej

Astma aspirynowa (AIA – *aspirin induced asthma*) jest to charakterystyczny zespół kliniczny, którego objawy pojawiają się po zażyciu tabletki aspiryny (*kwasy acetylosalicylowego*) bądź innego niesterydowego leku przeciwzapalnego (NLPZ). Wspólnym mechanizmem działania leków, wyzwalającym napad duszności w tej chorobie, jest blokowanie działania enzymu – cyklooksygenazy (COX). W piśmiennictwie światowym spotyka się różnorodną terminologię tego charakterystycznego zespołu: *Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease* (26), *triada aspirynowa*, *astma z nadwrażliwością na aspirynę*, *astma z nietolerancją aspirynową*. W medycynie polskiej najczęściej używane jest sformułowanie *astma aspirynowa*. U chorych na astmę oskrzelową, po zażyciu aspiryny rozwija się napad duszności, uczucie ściskania w klatce piersiowej połączone ze świstami wydechowymi. Napadowi duszności astmatycznej towarzyszy zwykle blokada nosa z wyciekami wodnistej wydzieliny. W tym czasie dochodzi również do przekrwienia spojówek i obrzęku wokół oczodołów. Często pojawia się zaczerwienienie skóry twarzy i klatki piersiowej. Czasem mogą dołączyć się objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka i bóle brzucha (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47). Charakterystyczny obraz kliniczny zespołu jest już dobrze poznany (43, 47). Pełny obraz kliniczny choroby powstaje w sekwencji pojawiających się typowych symptomów.

Historię naturalną choroby i jej przebieg udało się prześledzić, analizując objawy kliniczne wśród 500 pacjentów zarejestrowanych w latach 90. ubiegłego wieku w Europejskiej Sieci Aspirynowej (AIANE – *European Network on Aspirin-Induced Asthma*) (43). Na podstawie analizy danych wiemy, że częściej na astmę aspirynową cierpią kobiety (w stosunku 2,3:1) oraz że choroba ta przebiega u nich ciężiej niż u mężczyzn. Zazwyczaj pierwszym objawem rozpoczynającej się choroby jest przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa, które pojawia się koło 30. roku życia. Pacjenci, nierzadko, łączą wystąpienie objawów z infekcją wirusową grypopodobną. Przewlekły nieżyt jest uporczywy z towarzyszącą wodnistą wydziel-

ną. Przewlekłe zapalenie śluzówki nosa prowadzi w krótkim czasie do rozwoju polipów w nosie i przewlekłego zapalenia zatok. Chorzy cierpią z powodu bezsenności powodowanej przez objawy, jak i bólów głowy. W ciągu kolejnych kilku lat (41, 42, 43, 44, 45, 46, 47), niekiedy miesięcy, rozwija się astma oskrzelowa i nadwrażliwość na aspirynę. Często pierwszy napad duszności wywołany jest zażyciem aspiryny.

Podobne, duże badanie przeprowadzone wśród 300 chorych na astmę aspirynową w Stanach Zjednoczonych również wykazało, że ten zespół chorobowy dotyka częściej kobiet (57%) niż mężczyzn. Pierwsze objawy pojawiają się kilka lat później, bo średnio w 34. roku życia, a ciężkość choroby jest podobna u obojga płci (47). Raz zapoczątkowany przewlekły proces zapalny toczy się podstępnie w drogach oddechowych, a każde przyjęcie leku blokującego cyklooksygenazę nasila duszność i ciężkość przebiegu astmy oskrzelowej. Typowo, duszność pojawia się z reguły do 3 godzin od połknięcia tabletki. Leczenie astmy aspirynowej jest trudne. Astma u nich przebiega w sposób ciężki i uporczywy. Chorzy wymagają przewlekłego stosowania leków rozszerzających oskrzela i dużych dawek glikokortykosteroidów systemowych, ze wszystkimi tego konsekwencjami. Mimo tak agresywnego leczenia, zwykle parametry czynnościowe płuc wahają się w granicach 50–80% wartości należnych u 40% chorych, a u 15% chorych wartość FEV₁ nie przekracza 50% wartości należnych (43). Co więcej, duszność i zaostrzenie astmy spowodowane aspiryną bywa tak silne, że często zagraża życiu chorych (49).

Istotnym problemem klinicznym i terapeutycznym wśród astmatyków z nadwrażliwością na aspirynę stanowi przewlekły nieżyt nosa, polipy i związane z nimi przewlekłe zapalenie zatok. Leki zmniejszające obrzęk śluzówki i antyhistaminiki nie przynoszą ulgi chorym. Lekami z wyboru są kortykosteroidy podawane miejscowo na śluzówkę, jak również radykalne zabiegi chirurgiczne w zakresie zatok obocznych i struktur anatomicznych nosa. Niemniej

jednak, u ponad 40% chorych, mimo leczenia, wykonywanych polipektomii, polipy odrastają, powodując upośledzenie węchu, uczucie zatkania i trudności w oddychaniu (92, 93).

Częstość występowania atopii wśród chorych na astmę aspirynową jest większa w stosunku do populacji ogólnej. Podwyższony poziom IgE i dodatnie testy skórne stwierdza się u około 1/3 chorych na astmę aspirynową. Odsetek taki stwierdzono w badaniu AIANE (43), jak również w innym badaniu polskim (50), tureckim (51) i włoskim(52).

Charakterystyczne dla chorych z nadwrażliwością na aspirynę jest większy odsetek granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej (53), komórki te stwierdza się również w popłuczynach z nosa (54), w BAL-u (popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych) i wycinkach z błony śluzowej oskrzeli (55).

1.5.3. Epidemiologia astmy aspirynowej

Niewiele wiarygodnych badań dotyczących występowania astmy aspirynowej przeprowadzono na świecie. Programy europejskie ECRHS i ISAAC nie uwzględniają w swoich analizach objawów nadwrażliwości na leki, a w szczególności nietolerancji NLPZ. Nasza wiedza dotycząca częstości astmy aspirynowej opiera się na badaniach przeprowadzanych w szczególnych populacjach i okolicznościach. Zazwyczaj były to kohorty szpitalne, zwykle lokalizowane w ośrodkach wysokospecjalistycznych, gdzie trafiali chorzy, których leczenie było trudne i nieskuteczne. Napad duszności w przebiegu astmy aspirynowej często wymagał interwencji w oddziale intensywnej terapii. Tak Picado w swoim badaniu przeanalizował historie 92 astmatyków, którzy wymagali mechanicznej wentylacji w wyniku ataku astmy oskrzelowej (56). Okazało się, że u 8% chorych atak astmy pojawił się po przyjęciu niesterydowego leku przeciwzapalnego. Jeden pacjent z tej grupy zmarł z powodu napadu astmy. Podobnie Marquette, który analizował podobną grupę chorych, wymagających leczenia w oddziale intensywnego nadzoru medycznego, wykazał, że wśród 145 chorych aż 25% to chorzy z nad-

wrażliwością na NLPZ (49). Z drugiej strony, w badaniu Europejskiej Sieci Astmy Aspirynowej (AIANE) aż 15% chorych na astmę oskrzelową nie było świadomych nadwrażliwości na NLPZ (43). Analizy statystyczne w takich populacjach mogą być mało reprezentatywne. Co więcej, uważa się, że astma aspirynowa jest niedoszacowana, z powodu niewykonywania rutynowych testów prowokacyjnych z aspiryną (43).

Dotychczas przeprowadzono dwa rzetelne badania epidemiologiczne, na reprezentatywnych populacjach, które próbowały odpowiedzieć na pytanie o częstość występowania astmy z nadwrażliwością na aspirynę.

Pierwsze z nich, badanie fińskie, przeprowadzono w 1996 roku (57). Do założonej liczby 4300 losowo wybranych osób dorosłych populacji fińskiej wysłano kwestionariusze drogą pocztową. Odpowiedzi uzyskano od 3102 osób. W badaniu tym częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę powodującej napady duszności astmatycznej oszacowano na 1,2% w całej populacji. Częstość ta była wyższa wśród chorych z rozpoznaną przez lekarza astmą i wynosiła 8,8% w stosunku do 0,8% u osób bez rozpoznanej astmy.

Drugim ważnym badaniem epidemiologicznym było badanie prowadzone w latach 90. w Australii (58). W ocenie występowania nadwrażliwości uwzględniono trzy kohorty. Dwie z nich obejmowały chorych na astmę oskrzelową, trzecią natomiast stanowiła losowo wybrana grupa mieszkańców Australii. W badaniu tym w losowo wybranej grupie 1298 osobników częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne w grupie osób z astmą oskrzelową oszacowano na 10,9%. Podobny odsetek chorych na astmę aspirynową stwierdzono w populacji 150 astmatyków szpitala w Perth, gdzie stanowił on 10,7% badanych. Natomiast wśród 1298 chorych na astmę, do których rozesłano kwestionariusze listownie, rozpoznano również podobnie 10,4% przypadków astmy aspirynowej.

Do chwili obecnej nie przeprowadzano badań epidemiologicznych częstości występowania astmy aspirynowej w Polsce.

1.5.4. Patogeneza astmy aspirynowej

Trzydzieści lat temu Profesor Andrzej Szczeklik i Profesor Ryszard Gryglewski przedstawili teorię patogenezy astmy aspirynowej, według której skurcz oskrzeli w tym typie astmy nie jest reakcją immunologiczną, lecz jest związany z farmakologicznym hamowaniem przez aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne aktywności COX, kluczowego enzymu w cyklu przemian kwasu arachidonowego (59, 60, 61). Teoria ta, zwana teorią cyklooksygenazową, została następnie potwierdzona przez wielu innych niezależnych badaczy (42).

W ostatnich latach stwierdzono obecność dwóch izoform COX (konstytutywnej COX-1 i indukowanej COX-2). Enzymy te kodowane są przez dwa różne geny.

Niedawno odkryto również inne enzymy COX: COX-3 i dwie mniejsze formy enzymu COX-1 (PCOX-1a i PCOX-1b) (62). Wszystkie trzy enzymy powstają z genu kodującego COX-1 poprzez odmienne składanie eksonów genu. Jak dotąd, niewiele jest informacji dotyczących ich roli w patogenezie astmy aspirynowej (63). Badania kliniczne (61, 64, 65, 66) wykazały, że to właśnie zablokowanie enzymu COX-1, a nie COX-2, prowadzi do wyzwolenia ataku duszności astmatycznej w tym typie astmy. Badania te uzupełniają odkrycia zmniejszonej ekspresji genu i aktywności enzymu COX-2 w polipach nosa chorych na astmę aspirynową (67, 68, 69, 70). U chorych z nadwrażliwością na aspirynę zablokowanie cyklooksygenazy-1 prowadzi do zmniejszenia poziomu prostaglandyny PGE₂, wyjściowo już obniżonej z powodu słabszej ekspresji COX-2. Prostaglandyna ta rozszerza oskrzela, zapobiega degranulacji komórek tucznych, hamuje uwalnianie mediatorów chemicznych – w tym leukotrienów ze stymulowanych komórek (71). Uważa się, że usunięcie PGE₂ ułatwia biosyntezę leukotrienów przez odblokowanie mechanizmów hamujących ich syntezę (59, 61). Prostaglandyna E₂ chronić ma oskrzela przed skurczem wywołanym przez kwas acetylosalicylowy. Koncepcję głównej roli prostaglandyny E₂ w rozwoju astmy aspirynowej potwierdzają wyniki badań *in vitro* przeprowadzone na fibroblastach drzewa oskrzelowego pobranych od chorych

wrażliwych na NLPZ. Hodowla w warunkach *in vitro* wykazała, że w sytuacji stanu zapalnego komórki te produkują mniejszą ilość tej ochronnej prostaglandyny (72). Dalsze badania są niezbędne, aby wyjaśnić dlaczego inhibitory COX-1 nie wyzwalają podobnego wzrostu produkcji leukotrienów cysteinylowych u chorych na astmę oskrzelową dobrze tolerujących aspirynę.

Spośród mediatorów biochemicznych odpowiedzialnych za obraz kliniczny w nadwrażliwości na aspirynę najważniejszą rolę przypisuje się właśnie leukotrienom cysteinylowym. Leukotrieny cysteinylowe jest to mieszanina pochodnych epoksydu kwasu arachidonowego sprzęgniętych z glutationem przez resztę siarkową cysteiny. Cys-LT (*leukotrieny cysteinylowe*) wiążą się ze swoistymi receptorami leukotrienowymi: CysLT1 i CysLT2 (73, 74). Powoduje to skurcz oskrzeli, wzrost wydzielania śluzu w drogach oddechowych oraz rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń. Leukotrieny pobudzają również migrację eozynofików i neutrofilów (75, 76).

Wiele już wiadomo na temat leukotrienów cysteinylowych u chorych na astmę aspirynową. Udało się wykazać zwiększoną ekspresję syntazy LTC₄ w eozynofikach obecnych w wyinkach z błony śluzowej oskrzeli (55, 77). Chorzy na astmę aspirynową, w porównaniu z chorymi na astmę oskrzelową bez nadwrażliwości na aspirynę i osobnikami zdrowymi, charakteryzują się zwiększoną podstawową produkcją tych leukotrienów (78, 79, 80, 81). Po prowokacji aspirynowej obserwuje się znaczny wzrost wydalania metabolitów leukotrienów z moczem (78, 79). Podobne zjawisko obserwuje się po podaniu aspiryny lizynowej bezpośrednio na błonę śluzową drzewa oskrzelowego (82, 83, 84). Wyższe stężenie leukotrienów cysteinylowych obserwuje się również w kondensatach powietrza wydechowego chorych z nadwrażliwością na aspirynę w porównaniu do kondensatów powietrza wydechowego pacjentów dobrze tolerujących aspirynę (87).

Obok leukotrienów, w przemianach biochemicznych na poziomie komórkowym istotnymi substancjami są lipoksyny. Lipoksyny są specyficznymi antagonistami czynnościowymi leukotrienów cysteinylowych (89, 90). Jak można się było spodziewać, wykazano, że osobnicy nadwrażliwi na aspirynę charakteryzują się zmniejszoną syntezą lipoksyn przez eozynofile krwi obwodowej w porównaniu z chorymi tolerującymi aspirynę (85, 86). Zmniejszona zdolność do produkcji lipoksyn może być istotnym czynnikiem w przewlekającym i samonapędzającym się procesie zapalnym w oskrzelach.

W bioptatach błony śluzowej oskrzeli u chorych nadwrażliwych stwierdza się istotnie zwiększoną ekspresję głównego enzymu w biosyntezie Cys-LT, syntazy LTC₄. Ekspresja tego enzymu jest wyraźnie większa przede wszystkim w granulocytach kwasochłonnych i komórkach tłuszcznych (55). Zjawiska takiego nie obserwuje się u chorych tolerujących aspirynę i u zdrowych osób (55). Analizując dalej tę sytuację molekularną, naukowcy wykazali zwiększoną zawartość mRNA dla tego enzymu w eozynofilach krwi obwodowej (88). Dalej przedstawiono wyniki badań, dotyczących polimorfizmu genu syntazy LTC₄. Ten dialleliczny polimorfizm genu syntazy LTC₄ spowodowany jest zamianą pojedynczego nukleotydu, znajdującego się w odległości 444 zasad przed miejscem startu translacji (86). Transwersja adeniny do cytozyny powoduje zmianę powinowactwa tego regionu promotorowego do czynników transkrypcyjnych. Powoduje to wzrost ekspresji enzymu u nosicieli allelu ₋₄₄₄C. Stwierdzono, że nosicielstwo tego allelu genu dla syntazy LTC₄ występuje częściej wśród chorych na ciężką sterydozależną astmę aspirynową (86).

Już wcześniej wspomniany nasilony proces zapalny toczący się w drzewie oskrzelowym chorych na astmę aspirynową charakteryzuje się wyraźnymi naciekami z komórek kwasochłonnych, uszkodzeniem błony śluzowej, nadprodukcją cytokin i ekspresją powierzchniową molekuł. Istnieją hipotezy, sugerujące rolę przewlekłej infekcji wirusowej w patogenezie astmy aspirynowej (91). Latentna infekcja wirusowa może modyfikować szlaki dla cyklooksyge-

nazy, jak również wpływać na produkcję bliżej nieokreślonych metabolitów stymulujących produkcję leukotrienów cysteinylowych. Infekcje wirusowe mogą wpływać na odpowiedź immunologiczną poprzez aktywację limfocytów cytotoksycznych i eozynofików oraz bezpośrednio wpływać na DNA, co wiązać się będzie z syntezą nieprawidłowych enzymów.

2. ZAŁOŻENIA i CEL PRACY

W latach 1998–2000 przeprowadzono wielośrodkowe badanie epidemiologiczne dotyczące występowania chorób alergicznych w Polsce. Celem tego badania było oszacowanie częstości występowania astmy oskrzelowej, sezonowego i całorocznego nieżyty nosa oraz atopowego i kontaktowego zapalenia skóry. W projekcie badawczym uwzględniono analizę objawów nadwrażliwości na leki na terenie Polski, jak również stopień ciężkości astmy oskrzelowej, jak i wpływ różnych czynników, w tym zanieczyszczenia środowiska, na wskaźniki chorobowości.

W kwestionariuszu badawczym umieszczono wiele pytań dotyczących objawów nietolerancji leków. Z inicjatywy ośrodka krakowskiego dodano do nich 5 pytań szczegółowych dotyczących nadwrażliwości na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne.

Celem przeprowadzonych badań była próba oceny częstości występowania astmy aspirynowej w populacji osób dorosłych w Polsce w oparciu o prowadzone ankietowe badanie epidemiologiczne chorób alergicznych w Polsce. Do tej pory tego typu badań nigdy nie prowadzono w naszym kraju, a na świecie opublikowano jedynie dwie prace epidemiologiczne poświęcone tej tematyce.

Celem pierwszorzędowym niniejszej rozprawy jest:

1. Ocena częstości występowania nadwrażliwości na aspirynę oraz inne niesterydowe leki przeciwzapalne w populacji dorosłych cierpiących na astmę oskrzelową w Polsce.
2. Ocena częstości występowania astmy aspirynowej w populacji osób dorosłych w oparciu o prowadzone wielośrodkowe badanie epidemiologiczne występowania astmy i innych chorób alergicznych w Polsce.

Celem drugorzędowym pracy jest:

1. Ocena ciężkości oraz leczenia astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę.
2. Ocena współwystępowania innych schorzeń alergicznych wśród chorych na astmę aspirynową – sezonowego i całorocznego kataru siennego, atopowego i kontaktowego zapalenia skóry.

Badanie nasze pozwoli uświadomić skalę problemu, jakim jest astma aspirynowa w Polsce, co powinno przyczynić się do skutecznych przeciwdziałań przeciwko atakom duszności po aspirynie oraz do poprawy wczesnego wykrywania i leczenia tego typu astmy. Zapewnić to powinno chorym większe bezpieczeństwo, jak również może się przyczynić do poprawy ich jakości życia.

3. MATERIAŁ i METODY

3.1. Opis badania epidemiologicznego

W latach 1998–2000 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przeprowadzono wielośrodkowe badanie epidemiologiczne, którego celem było oszacowanie częstości występowania schorzeń alergicznych w Polsce, w tym przede wszystkim astmy oskrzelowej, sezonowego i całorocznego nieżyty nosa, jak również atopowego i kontaktowego zapalenia skóry (19). Celem badania była również analiza nadwrażliwości na leki oraz próba oceny wpływu zewnętrznych czynników, takich jak zanieczyszczenia przemysłowe i warunki mieszkaniowe, na badane wskaźniki chorobowości.

W projekcie uczestniczyło 11 ośrodków klinicznych w następujących miastach Polski: Białystok, Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lublin, Łódź, Poznań, Rabka, Warszawa, Wrocław, Zabrze (ryc. 1). Badanie koordynował pod względem organizacyjnym i merytorycznym ośrodek wrocławski.



Rycina 1. Ośrodki uczestniczące w badaniu.

Istotną uwagę w przeprowadzonym badaniu przywiązano również do oceny wpływu zanieczyszczenia środowiska na występowanie astmy oskrzelowej. Dlatego w każdym ośrodku wyróżniono trzy rejony o zróżnicowanym stopniu zanieczyszczenia środowiska – dużym, umiarkowanym oraz niskim stopniu zanieczyszczenia (zazwyczaj był to teren wiejski). Dobór ośrodków podyktowany był nie tylko różnicami w zanieczyszczeniu środowiska, ale również uwzględniał wpływ czynników geograficznych kraju. Liczebność badanej populacji założono w przedziale 16500 – 19800.

W celu zapewnienia poprawności w doborze badanej populacji, zastosowano program komputerowy do losowego doboru adresów w poszczególnych ośrodkach badawczych. W urzędach statystycznych w miastach uczestniczących w badaniu komputerowo wylosowano adresy dla poszczególnych rejonów o zmiennym zanieczyszczeniu. W przypadku dużych obszarów miejskich wybór poszczególnych dzielnic był również przypadkowy. Przyjęto zasadę, że badaniu ankietowemu zostanie poddana każda osoba w wieku 3–80 lat, która jest zameldowana pod wylosowanym adresem. Aby uzyskać zakładaną liczebność, każdy ośrodek powinien przebadać minimum 1500 osób.

W badaniu opracowano 5 rodzajów kwestionariuszy:

1. Kwestionariusz mieszkaniowy.
2. Kwestionariusz przesiewowy dla dorosłych od 17. do 80. roku życia.
3. Szczegółowy kwestionariusz dla dorosłych.
4. Kwestionariusz dla dzieci w wieku 3–16 lat.
5. Kwestionariusz dla niezbadanych.

Oryginalne kwestionariusze skonstruowane były przez autorów z ośrodka wrocławskiego. Przy ich tworzeniu autorzy wzorowali się na badaniach ECRHS, ISAAC, jak również korzystali z pracy Sawickiego (94) i Quaaka (95).

Kwestionariusz mieszkaniowy zawierał 18 pytań szczegółowo omawiających warunki mieszkaniowe rodziny, jak również wpływ uciążliwości ruchu ulicznego na życie mieszkańców. I tak, poza istotnymi pytaniami dotyczącymi powierzchni mieszkalnej, liczby osób przebywających w danym lokalu, obecności zwierząt futerkowych i ptaków, ankieterzy zadawali pytania dotyczące sposobu przyrządzania posiłków, sposobu ogrzewania wody oraz mieszkania. Kwestionariusz mieszkaniowy poruszał istotne w epidemiologii schorzeń alergicznych warunki higieniczne mieszkańców, jak i narażenie na różne czynniki, w tym zanieczyszczenie środowiska wewnętrznego i zewnętrznego.

Autorzy protokołu badawczego pragnęli, aby wyniki ogólnopolskiego badania były nie tylko porównywalne, ale również stanowiły istotne uzupełnienie badań ECRHS (14) i ISAAC (2), dlatego konstruując pytania, położono szczególny nacisk na weryfikację diagnozy astmy oskrzelowej i objawów alergicznego nieżytu nosa. Aby osiągnąć możliwie jak największą precyzję w oszacowaniu częstości występowania astmy oskrzelowej, istotną część pytań w ankiecie przesiewowej stanowiły pytania dotyczące objawów astmatycznych.

I tak, pytano o świszczący oddech, szczególnie w ostatnich 12 miesiącach, uczucie ściskania w klatce piersiowej, o uczucie braku powietrza – duszności, objawy niepokojącego kaszlu.

Kwestionariusz przesiewowy składał się z 19 pytań, które poza objawami astmatycznymi zawierały pytania o objawy sezonowego i całorocznego nieżytu nosa, o rozpoznane przez lekarza schorzenia alergiczne, jak również o objawy uczulenia na leki.

Szczegółowy kwestionariusz dla dorosłych był wypełniany w sytuacji jakiegokolwiek pozytywnej odpowiedzi udzielonej przez badanego w pytaniach przesiewowych. Składał się on z ponad 100 szczegółowych pytań, dzięki którym można było dokładnie i pewnie ocenić badanego pod kątem występowania schorzeń alergicznych.

Pierwsza połowa ankiety odnosiła się do astmy oskrzelowej, gdzie maksymalnie został pogłębiony wywiad związany z symptomami astmatycznymi. Dlatego badanego wielokrotnie (sprawdzając wiarygodność) i precyzyjnie pytano o kaszel, jego charakter i występowanie. Dogłębnie przeanalizowano objaw, jakim jest duszność. Pytano o sytuacje, w jakich pojawia się uczucie duszności (spoczynek, wysiłek fizyczny, nocne napady), nasilenie duszności, czy duszności towarzyszyło uczucie ściskania i świszczącego oddechu oraz jak chory radził sobie w gwałtownym napadzie duszności. Konstrukcja pytań odnosiła się do ostatnich 12 miesięcy, jak i dalszej przeszłości ankietowanej osoby.

Kolejne pytania dotyczyły istotnej weryfikacji astmy przez lekarza, jak również leczenia astmy – szczególnie w ciągu poprzedzających 12 miesięcy. W kwestionariuszu znalazło się siedem pytań odnoszących się do grup leków stosowanych w leczeniu astmy.

W kolejnych dwudziestu pytaniach ankietę szczegółowo dopytywał się o występowanie objawów nieżyty nosa, rozpoznanie lekarskie kataru siennego oraz zbierał wywiad dotyczący skórnych objawów alergicznych.

Następnie pojawiają się pytania dotyczące reakcji polekowych. Z inicjatywy i przy głównym udziale Ośrodka Krakowskiego, tzn. II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ przygotowano pytania dotyczące nietolerancji aspiryny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych. I tak w kwestionariuszu szczegółowym zawarto 5 pytań dotyczących nadwrażliwości na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne. W przypadku pozytywnej odpowiedzi dotyczącej jakichkolwiek objawów po zażyciu leku, ankietowana osoba proszona była o wskazanie konkretnego leku z grupy 15 najpopularniejszych na rynku farmaceutycznym, ewentualnie o podanie dodatkowej nazwy leku. Kolejne pytania dotyczyły szczegółowo objawów, które wystąpiły po zażyciu leku: duszność, świszczący oddech, blokada nosa z wodnistą wydzieliną, objawy skórne oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Następnie

pytano o czas wystąpienia wymienionych objawów, a także o to, czy badany przyjął ten sam lek powtórnie z podobną sekwencją objawów chorobowych.

Ostatnich dziesięć pytań dotyczyło diagnozy lekarskiej. Ankieter, korzystając z dokumentacji medycznej posiadanej przez badanego, miał możliwość odnotowania tego w kwestionariuszu. Weryfikacja dokumentacji lekarskiej okazała się bardzo pomocna przy końcowej analizie danych.

Kwestionariusz dla dzieci, zawierający 40 pytań skierowanych do rodziców dziecka, był skonstruowany na podobnych zasadach, jak ankieta dla dorosłych.

Ankieterami byli zazwyczaj studenci medycyny i przeszkolone pielęgniarki, co zdecydowanie zmniejszyło ryzyko popełnienia przez nich merytorycznych błędów.

Kolejnym etapem badania było postawienie diagnozy przez eksperta w każdym z 11 ośrodków klinicznych. Lekarz specjalista z alergologii, na podstawie zebranego wywiadu epidemiologicznego i podanej ewentualnie informacji ankietera o dokumentacji lekarskiej, decydował o rozpoznaniu astmy oskrzelowej, alergicznego nieżytu nosa bądź alergii skórnych. W sytuacjach wątpliwych wykonywano u ankietowanych osób dodatkowe badania diagnostyczne. Dane z zebranych i sprawdzonych ankiet przesłane były do Wrocławia, gdzie przeprowadzona została ich weryfikacja i ostateczna analiza. W czasie wstępnej oceny danych zwracano szczególną uwagę na obecność błędów i nieścisłości w ankietach. Wszystkie wykryte wątpliwości były ponownie analizowane, a błędnie wypełnione kwestionariusze odrzucane.

Ostatecznie, ze wszystkich ośrodków przesłano dane od 16 238 osób, w tym 12 970 osób dorosłych, osiągając 98% zakładanej liczebności.

3.2. Osoby badane

Po uzyskaniu zgody Głównego Koordynatora projektu z ośrodka wrocławskiego oraz pozostałych wszystkich badaczy z 11 ośrodków, z bazy danych otrzymałem listę 104 rekordów. Były to dane chorych z rozpoznaną przez eksperta astmą oskrzelową oraz z pozytywną wiedzią na co najmniej jedno z pytań dotyczących nadwrażliwości na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne. Treść kluczowych pytań dla rozpoznania astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę przedstawiono w tabeli 1.

Zgodę na badanie oraz umożliwienie oceny dostępnych ankiet wyraziła Komisja Bioetyczna przy Collegium Medicum UJ w Krakowie; numer zgody KBET/12/B/2004.

Tabela 1. Kluczowe pytania dla rozpoznania astmy aspirynowej zawarte w kwestionariuszu szczegółowym (wycinek kwestionariusza szczegółowego dla dorosłych)

81. Czy kiedykolwiek po zażyciu leku przeciwbólowego, przeciwreumatycznego („na stawy, korzonki”) albo przeciwgorączkowego wystąpiły u Pan/i niepokojące objawy, dolegliwości?

82. Jakie to były leki?

- a. *Aspiryna, Polopiryna, Calcipiryna lub inny preparat kwasu acetylosalicylowego*
- b. *Pyralgina, Pabialgina, Gardan, Spazmalgon lub inny preparat przeciwbólowy*
- c. *Indometacyna, Voltaren, Ibuprofen, Butapirazol lub inny preparat „przeciwreumatyczny”*

83. Jakiego rodzaju objawy wystąpiły po podaniu tych leków?

- a. duszność, świszczący oddech
- b. objawy nosowe (wyciek z nosa, zatkanie nosa, kichanie) i/lub oczne (świąd oczu, łzawienie)
- c. objawy skórne (swędząca pokrzywka, rumień, obrzęk)
- d. objawy ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha i biegunka)
- e. wstrząs (znacznego stopnia osłabienie, utrata przytomności)

84. Po jakim czasie od przyjęcia leku wystąpiły te objawy?

- 1. < 30 minut
- 2. 30 – 60 minut
- 3. 60 – 120 minut
- 4. >120 minut

<p>85. W jakiej postaci był ten lek?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tabletki 2. zastrzyk domięśniowy lub dożylny 3. czopek 4. maść, krople
<p>86. Czy zażył/a Pan/i ponownie ten lek (lub inny z tej samej grupy)?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nie 1. Tak, za drugim razem bez żadnej reakcji 2. Tak, z ponownym wystąpieniem podobnych jak poprzednio objawów

3.3. Metody badania

3.3.1. Analiza ankiet epidemiologicznych

Realizacja celów badania, tzn. identyfikacja chorych na astmę oskrzelową z objawami nietolerancji niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz weryfikacja rozpoznań astmy aspirynowej, wymagała dokładnej analizy wszystkich ankiet epidemiologicznych. Przeprowadzono badania pełnych ankiet epidemiologicznych chorych z podejrzeniem nietolerancji leków przeciwzapalnych z 9 na 11 ośrodków uczestniczących w projekcie. W jednym ośrodku nie uzyskano zgody na wykorzystanie materiałów ankietowych, a w drugim ze względów losowych ankiety były niedostępne.

Dotarcie do materiałów ankietowych było niezbędne, gdyż jedynie na tej podstawie można było zidentyfikować dane adresowe osób podejrzanych o astmę aspirynową oraz nazwy leków, po których obserwowano objawy niepożądane.

Z bazy danych otrzymałem 104 rekordy chorych, którzy mieli rozpoznaną przez eksperta astmę oskrzelową. Równocześnie ci chorzy musieli odpowiedzieć pozytywnie na pytanie 81 oraz na pytania 82 i 83 z ankiety (wyjaśnienie pytań znajduje się w tabeli 1).

Wśród tych 104 rekordów 5 było niekompletnych lub niemożliwych do interpretacji. Z tych pięciu udało się odnaleźć jedną ankietę, którą po przeanalizowaniu włączono do grupy badanej.

3.3.2. Weryfikacja osób z podejrzeniem astmy aspirynowej

Ostatecznie w wyjściowej bazie danych znalazły się 82 osoby z rozpoznaną astmą oskrzelową, u których wystąpiły objawy niepożądane po lekach.

Analizując odpowiedzi na pytania dotyczące nadwrażliwości na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne (pytania 81–86), ustalono, że u 25 chorych można podejrzewać astmę aspirynową.

Uwzględniając fakt braku możliwości i zgody wielu pacjentów z odległych krańców Polski na wykonanie w II Katedrze Chorób Wewnętrznych w Krakowie próby prowokacyjnej z aspiryną, weryfikację rozpoznania przeprowadziłem głównie na podstawie dokładnie zebranego wywiadu lekarskiego, rodzaju stosowanych leków oraz analizy posiadanej przez chorych dokumentacji medycznej.

W pierwszym etapie weryfikację przeprowadzono w ośrodku krakowskim, gdzie podejrzenie astmy aspirynowej udało się w ogromnej większości potwierdzić próbą prowokacyjną z aspiryną.

Próba ta wypadła dodatnio u 3 chorych, którzy ponadto charakteryzowali się bardzo typowym wywiadem i historią choroby. W jednym przypadku próba wypadła ujemnie. Był to 24-letni mężczyzna, chorujący na astmę od wczesnego dzieciństwa. Chory ten zgłaszał występowanie w dzieciństwie epizodów duszności i świszczącego oddechu po preparatach kwasu acetylosalicylowego. Piąta osoba podejrzana o astmę z nadwrażliwością na aspirynę nie zgodziła się na próbę prowokacyjną. Niemniej jednak, dzięki odnalezionej dokumentacji medycznej, chorą można z ogromnym prawdopodobieństwem zakwalifikować do grupy chorych

z astmą aspirynową. Ta 60-letnia osoba, cierpiąca na astmę o szczególnie ciężkim przebiegu od ponad 25 lat, z koniecznością stosowania kortykosteroidów systemowych w celu kontroli objawów choroby, wielokrotnie była hospitalizowana z powodu zaostrzenia duszności po zastosowaniu NLPZ. W 1991 roku, po podaniu pyralginy w szpitalu, u chorej wystąpił ciężki napad duszności. Chora wymagała leczenia w oddziale intensywnej terapii.

W pozostałych 8 ośrodkach żadna z osób nie wyraziła zgody na wykonanie próby prowokacyjnej z aspiryną.

U pięciu chorych (trzy osoby z ośrodka warszawskiego i dwie z gdańskiego) wywiad kliniczny jest niezwykle sugestywny w kierunku astmy aspirynowej. Osoby te, podobnie jak chora z ośrodka krakowskiego, od wielu lat chorują na astmę o ciężkim przebiegu oraz posiadają dokumentację medyczną potwierdzającą występowanie napadów duszności po niesterydowych lekach przeciwzapalnych. W przypadku tych osób rozpoznanie astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę również nie budzi żadnych wątpliwości.

Natomiast u dwóch pacjentek rozpoznanie astmy aspirynowej przyjąłem na podstawie dokumentacji epidemiologicznej. W ośrodku białostockim chora nie wyraziła zgody na przeprowadzenie wywiadu. Jest to 70-letnia chora, która od 15 lat jest leczona w poradni pulmonologicznej z powodu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu. Pacjentka ta równocześnie podaje występowanie dolegliwości charakterystycznych dla nadwrażliwości na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne. Drugą osobą jest starsza, niedołączna 75-letnia chora z ośrodka wrocławskiego. Z powodu braku jakiegokolwiek dokumentacji medycznej oraz trudnego do zebrania wywiadu medycznego, przy równocześnie sugestywnym wywiadzie epidemiologicznym, zakwalifikowałem tę chorą również do grupy chorych na astmę aspirynową. Warto podkreślić, że u chorej astmę oskrzelową rozpoznałem wcześniej na podstawie kwestionariusza szczegółowego lekarz–ekspert.

Natomiast u 4 osób, chorych na astmę oskrzelową z podejrzeniem nietolerancji na aspirynę, ponownie zebrany wywiad wykluczył taką formę nadwrażliwości. Okazało się bowiem, że osoby te nie obserwowały żadnych niepokojących efektów po NLPZ. W jednym przypadku duszność i objawy „nosowe” związane były z krwawieniem, które wystąpiło u chorego po aspirynie. Natomiast u młodego człowieka z ośrodka poznańskiego wystąpiły objawy, najpewniej o charakterze obrzęku naczyńioruchowego twarzy i górnych dróg oddechowych, po tabletkach paracetamolu.

W toku dalszej weryfikacji osób z poszczególnych ośrodków okazało się, że po rozmowie i zebraniu wywiadu lekarskiego w 7 przypadkach nie potwierdziłem diagnozy astmy oskrzelowej i nietolerancji na aspirynę. Osoby te po 5 latach od czasu badania ankietowego całkowicie negują występowanie jakichkolwiek objawów astmy oskrzelowej, a aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne stosują na co dzień. Jedna z tych osób – młoda dziewczyna – wymagała w dzieciństwie hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii z powodu uogólnionej reakcji anafilaktycznej po Vegantalginie. Aktualnie nie zgłasza dolegliwości.

Ostatecznie do analiz statystycznych włączonych zostało 75 osób z 9 ośrodków na terenie Polski, które zostały wyłonione z ogólnopolskiej bazy 582 chorych na astmę. U tych osób wystąpiły reakcje niepożądane po niesterydowych lekach przeciwzapalnych, a w podgrupie chorych liczącej 11 osób stwierdziliśmy astmę aspirynową.

3.3.3. Ocena ciężkości astmy oskrzelowej

Do oceny nasilenia objawów astmatycznych, ciężkości astmy oraz stosowanego leczenia przeciwastmatycznego wykorzystano pytania z kwestionariusza szczegółowego.

W pytaniach 39–44 uzyskujemy informacje dotyczące nasilenia objawów duszności w zależności od wykonywanego wysiłku fizycznego.

Natomiast pytanie 51 ankiety szczegółowej jest kluczowe w ocenie ciężkości objawów astmy wg kryteriów GINA:

51. Jak często występują w ciągu ostatnich 12 miesięcy u Pana/i objawy astmy?

- 0. nie występują*
- 1. rzadziej niż raz w tygodniu*
- 2. częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz dziennie*
- 3. codziennie*
- 4. codziennie, w sposób prawie ciągły*

W celu oceny stosowanego leczenia przeciwastmatycznego do analiz statystycznych wykorzystano 7 pytań szczegółowych dotyczących stosowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy leków przeciwastmatycznych. W kwestionariuszu szczegółowym są to pytania 54–60.

3.3.4. Grupa kontrolna

W celu charakterystyki grupy chorych z nadwrażliwością na NLPZ i oceny porównawczej ciężkości astmy, w badaniu wykorzystano grupę chorych na astmę dobrze tolerujących aspirynę z ośrodka krakowskiego. Jest to grupa 72 chorych, którzy odpowiedzieli negatywnie na pytanie 81 z kwestionariusza szczegółowego (tabela 1). Grupę chorych z ośrodka krakowskiego zakwalifikowano do analizy statystycznej z powodu dostępności ankiet epidemiologicznych w Krakowie.

3.3.5. Doustny test prowokacyjny z aspiryną

Doustny test prowokacyjny z aspiryną przeprowadzono w II Katedrze Chorób Wewnętrznych według metody opisanej przez Szczeklika i Niżankowską (96, 97, 98). Metoda ta stosowana jest rutynowo w codziennej praktyce klinicznej w celu potwierdzenia nadwrażliwości na aspirynę. Test trwa dwa kolejne dni. Warunkiem koniecznym do przeprowadzenia

próby prowokacyjnej jest stabilny okres choroby. Przed badaniem wartość FEV₁ pacjenta powinna być większa lub równa 70% wartości należnej.

W pierwszym dniu chory otrzymuje placebo co 2,5 godziny. W tym czasie co 30 minut przeprowadza się pomiary czynnościowe układu oddechowego: przede wszystkim natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁). Dopuszczalne wahania w wartości FEV₁ nie mogą być większe niż 15% wartości wyjściowej. W sytuacji, gdy zaobserwuje się większe wahania FEV₁, chory zostaje zdyskwalifikowany z badania. Koniecznym bowiem warunkiem do przeprowadzenia badania jest stabilność parametrów czynnościowych układu oddechowego.

W drugim dniu badany otrzymuje co 2 godziny wzrastające dawki kwasu acetylosalicylowego (27 mg, 44 mg, 117 mg, 312 mg), aż do osiągnięcia dawki kumulacyjnej 500 mg. Podczas badania co 30 minut oceniane są parametry czynnościowe układu oddechowego. W tym czasie pacjent jest badany pod kątem wystąpienia klinicznych reakcji oskrzelowych (świstów wydechowych i uczucia ściskania w klatce piersiowej) oraz reakcji ze strony górnych dróg oddechowych (obecność wydzieliny z nosa i blokady nosa). Istotnym elementem w potwierdzeniu nadwrażliwości na aspirynę jest również pojawienie się objawów pozaooskrzelowych, ogólnoustrojowych, takich jak zaczerwienienie skóry twarzy i klatki piersiowej, obrzęk skóry wokół oczu, przekrwienie spojówek, nudności, wymioty, bóle głowy. Test zostaje przerwany i uważany za dodatni, gdy zaobserwujemy spadek FEV₁ o 20% i więcej wartości wyjściowej.

3.3.6. Analizy statystyczne

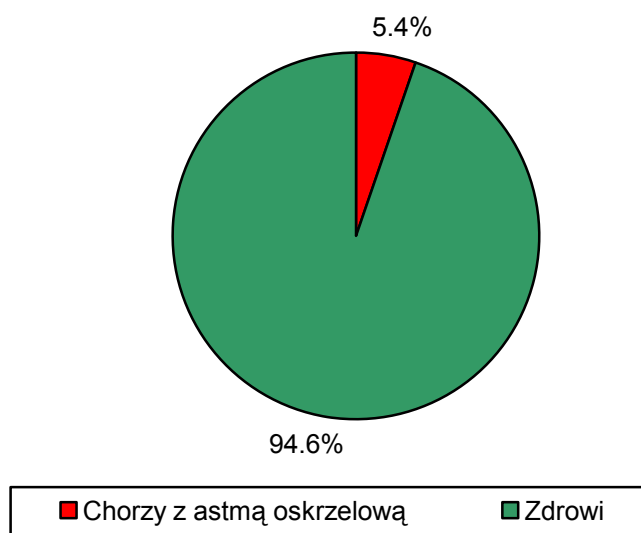
Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu StatisticaTM PL. W charakterystyce grup badanych wykorzystano statystyki opisowe. Policzono zarówno częstości występowania poszczególnych schorzeń alergicznych, jak i 95% przedziały ufności. Porównanie

niektórych zmienności w poszczególnych grupach zostały przeprowadzone przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych niezależnych oraz testu chi kwadrat. W wieloczynnikowej analizie statystycznej ciężkości astmy oskrzelowej w poszczególnych podgrupach wykorzystano metodę regresji logistycznej. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $\alpha=0,05$.

4. WYNIKI

4.1. Częstość występowania astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę

Reprezentatywna populacja z dziewięciu ośrodków objęła grupę 10 684 dorosłych osób w Polsce. Na podstawie wywiadu epidemiologicznego astmę oskrzelową rozpoznano u 582 osób, tzn. u 5,4 % badanej populacji. Ilustruje to rycina 2. W grupie tej 75 chorych, co stanowi 12,9 % badanych, zgłaszało ponadto objawy nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne i aspirynę.

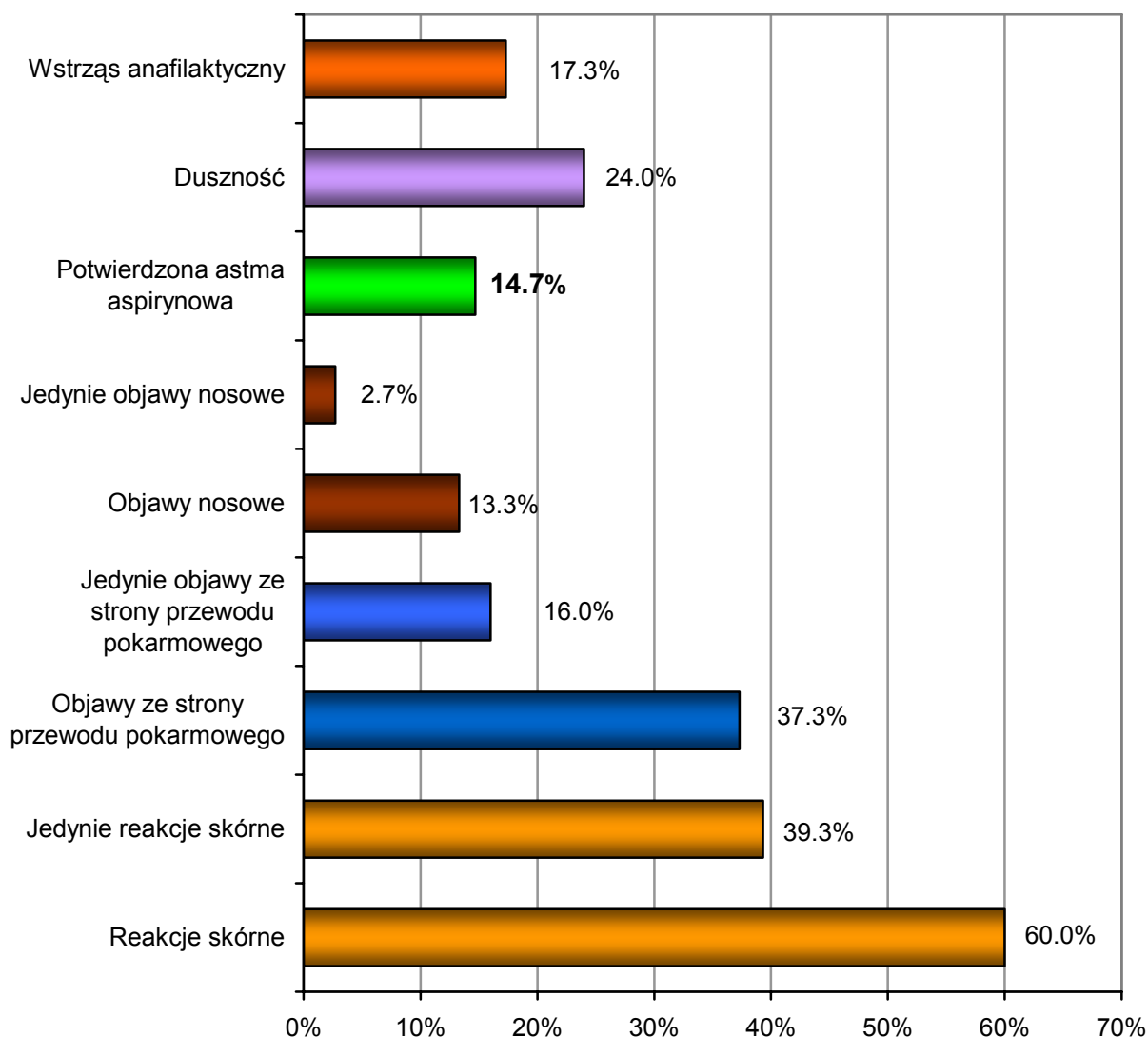


Rycina 2. Częstość występowania astmy oskrzelowej w populacji osób dorosłych w Polsce.

Analiza rozkładu odpowiedzi na pytania dotyczące objawów nadwrażliwości wśród tych chorych wykazała, że najwięcej reakcji, bo aż 60%, dotyczyło skóry. Manifestacja skórna nadwrażliwości jako jedyny objaw wystąpiła u 25 chorych, co stanowi 33,3% badanych. U pozostałych pięćdziesięciu chorych objawy skórne towarzyszyły innym objawom – duszności, reakcjom nosowym, brzuszny i uogólnionej zapaści. Drugą, co do częstości występowania, reakcją nadwrażliwości była manifestacja ze strony przewodu pokarmowego. Takie objawy, jak ból brzucha i biegunka po NLPZ zgłaszało 28 chorych (37,3%), wśród których

u 12 (16%) była to jedyna reakcja po lekach. Trzynastu chorych na astmę (17,3%) w wywiadzie podaje wystąpienie wstrząsu, rozumianego jako znacznego stopnia osłabienie i utratę przytomności, po zastosowaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych.

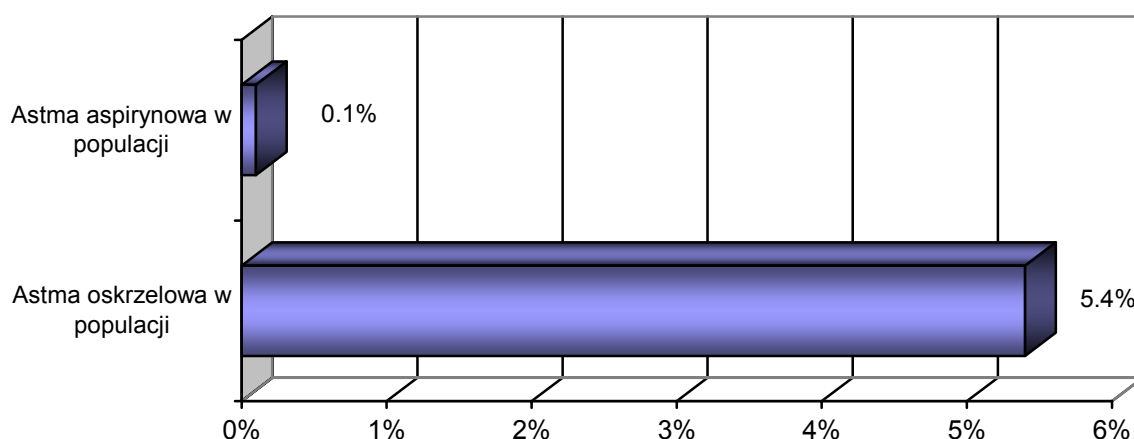
Po weryfikacji osiemnastu pacjentów (24%) zgłaszających duszność oraz 10 chorych z objawami nosowymi (13,3%), ostatecznie astmę aspirynową rozpoznano u 11 chorych, co stanowi 14,7% w grupie osób z klinicznymi manifestacjami reakcji nadwrażliwości. Graficzne zestawienie tych reakcji przedstawia rycina 3.



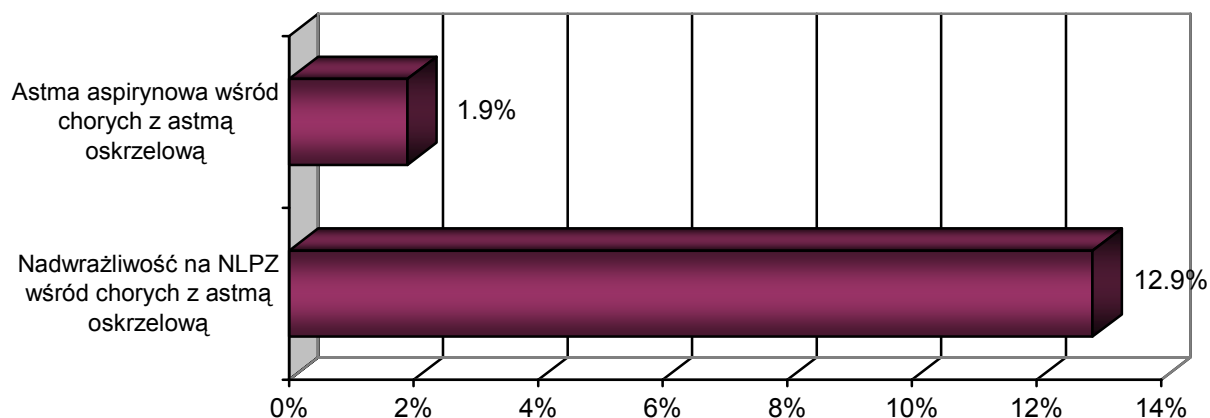
Rycina 3. Częstość występowania objawów po NLPZ wśród chorych z astmą oskrzelową ($n=75$).

Duszność u pozostałych chorych wynikała z innych reakcji nadwrażliwości, przede wszystkim ze strony górnych dróg oddechowych – przebiegających z obrzękiem naczyńoruchowym, a u niektórych z reakcją ogólnoustrojową (wstrząs). Natomiast izolowana reakcja nosowa bez duszności wystąpiła u 2 chorych (2,7%).

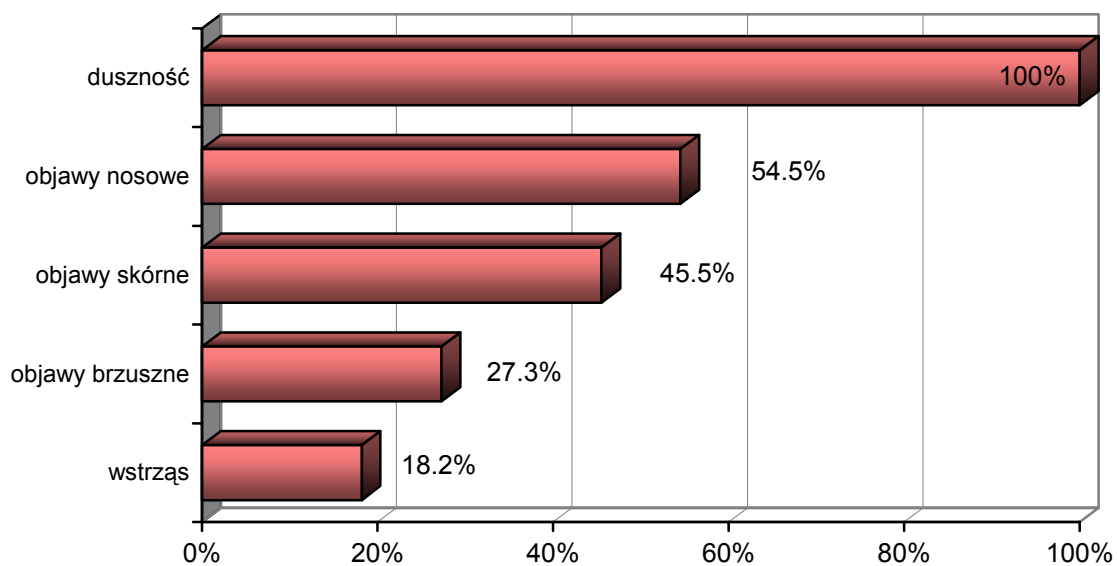
Astma aspirynowa jest formą astmy oskrzelowej o przewlekłym ciężkim przebiegu. W naszym badaniu częstość występowania klinicznie objawowej astmy aspirynowej wyniosła 1,9% wśród chorych na astmę oskrzelową. Częstość astmy aspirynowej w całej badanej populacji osób dorosłych w Polsce stanowi 0,1%. Graficzna ilustracja tych wyników zawarta jest w rycinach 4 i 5. Natomiast objawy zgłaszane przez chorych z potwierdzoną astmą aspirynową pokazuje rycina 6.



Rycina 4. Częstość występowania astmy oskrzelowej i astmy aspirynowej w populacji osób dorosłych w Polsce.



Rycina 5. Częstość występowania wszystkich rodzajów (łącznie z astmą aspirynową) reakcji nadwrażliwości na NLPZ oraz klinicznie objawowej astmy aspirynowej wśród chorych z astmą oskrzelową.



Rycina 6. Reakcje zgłaszane przez chorych z potwierdzoną astmą aspirynową ($n=11$).

4.2. Charakterystyka kliniczna chorych na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na NLPZ

Obie populacje chorych na astmę, grupa badana, jak i grupa kontrolna bez jakichkolwiek reakcji nadwrażliwości, nie różniły się między sobą statystycznie, zarówno pod względem liczebności, jak i wieku. W grupie chorych z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne średnia wieku wynosiła $44,7 \pm 14,9$ lat, a w grupie kontrolnej $44,3 \pm 16,5$ lat. W obu populacjach istotnie więcej było kobiet, nieco więcej w grupie chorych z nadwrażliwością (odpowiednio 73,3% i 61,1%), w teście chi kwadrat nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w strukturze płci w obu grupach. Obie grupy nie różniły się również pod względem czasu trwania choroby ($11,7 \pm 9,6$ lat i $14,0 \pm 14,4$ lat, odpowiednio dla chorych z nadwrażliwością i dla grupy kontrolnej), jak i palenia papierosów (58,7% oraz 47,2%). Omówione dane demograficzne przedstawione zostały w tabeli 2.

Tabela 2. Struktura demograficzna badanych subpopulacji

	Chorzy z objawami nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ (<i>n</i> = 75) $\bar{x} \pm SD$ (<i>min</i> , <i>max</i>)	Chorzy na astmę oskrzelową bez nadwrażliwości na NLPZ (<i>grupa kontrolna</i> ; <i>n</i> = 72) $\bar{x} \pm SD$ (<i>min</i> , <i>max</i>)	Prawdopodobieństwo <i>p</i>
Wiek (lata)	$44,7 \pm 14,9$ (18, 79)	$44,3 \pm 16,5$ (17, 79)	0,9
Czas trwania choroby (lata)	<i>n</i> = 65* $11,7 \pm 9,6$ (0, 45)	<i>n</i> = 62* $14,0 \pm 14,4$ (0, 52)	0,29
Płeć (kobiety/mężczyźni)	55 / 20 73,3% / 26,7%	44 / 28 61,1% / 38,9%	0,11
Palenie papierosów	44 (58,7%)	34 (47,2%)	0,16

* chorzy z diagnozą

Mimo braku ogólnopolskiej reprezentatywności w grupie kontrolnej, obie populacje (badana i krakowska grupa kontrolna) zostały dobrane bardzo prawidłowo pod kątem liczebności, struktury płci, palenia papierosów i czasu trwania choroby.

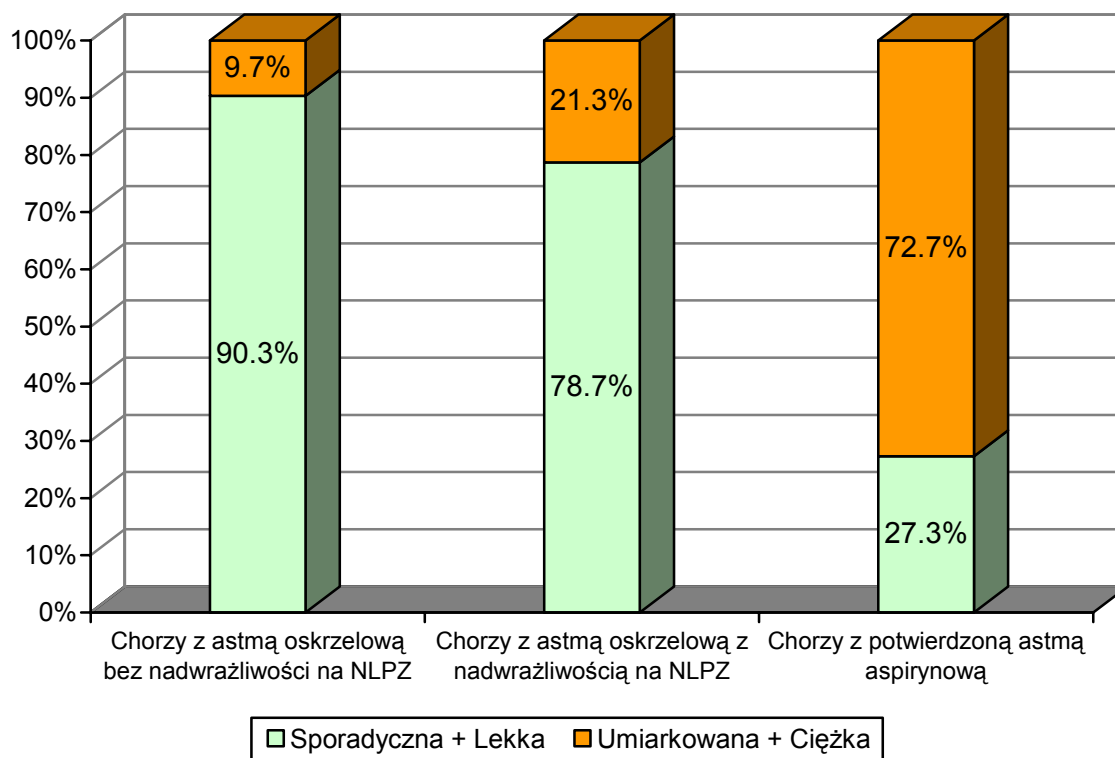
Tabela 3 przedstawia charakterystykę kliniczną astmy oskrzelowej w obu grupach.

Tabela 3. Charakterystyka kliniczna astmy oskrzelowej pacjentów w obu podgrupach

	Chorzy z objawami nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ (<i>n</i> = 75) $\bar{x} \pm SD$ (<i>min</i> , <i>max</i>)	Chorzy na astmę oskrzelową bez nadwrażliwości na NLPZ (<i>grupa kontrolna</i> , <i>n</i> = 72) $\bar{x} \pm SD$ (<i>min</i> , <i>max</i>)	Prawdopodobieństwo <i>p</i>
Czas trwania choroby (lata)	<i>n</i> = 65* 11,7 ± 9,6 (0, 45)	<i>n</i> = 62* 14,0 ± 14,4 (0, 52)	0,29
Stopień ciężkości choroby			0,052 (chi ²)
<i>Sporadyczna</i> + <i>Lekka</i>	59 (78,7%)	65 (90,3%)	
<i>Umiarkowana</i> + <i>Ciężka</i>	16 (21,3%)	7 (9,7%)	
Leczenie przeciwastmatyczne:	41 (54,7%)	20 (27,8%)	0,0009
Beta mimetyki	32 (42,7%)	16 (22,2%)	0,86
Antycholinergiki	9 (12,0%)	6 (8,3%)	0,49
Kortykosteroidy wziewne	15 (20,0%)	10 (13,9%)	0,32
Kortykosteroidy doustne	12 (16,0%)	6 (8,3%)	0,95
Kortykosteroidy dożylnie	14 (18,7%)	3 (4,2%)	0,12
Teofilina	26 (34,7%)	11 (15,3%)	0,53
Kromony	15 (20,0%)	10 (13,9%)	0,32
Wystąpienie napadu astmy w ciągu ostatniego roku	27 (36%)	18 (25%)	0,92

* chorzy z diagnozą

W grupie z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, zgodnie z wytycznymi GINA, astmę przewlekłą umiarkowaną i przewlekłą ciężką można rozpoznać łącznie u 21,3% chorych. Natomiast w grupie kontrolnej bez nadwrażliwości odsetek ten wynosi 9,7%. Różnica ta znajduje się na granicy istotności statystycznej ($p=0,052$). Rycina 7 przedstawia odsetki ciężkiej astmy oskrzelowych w poszczególnych podgrupach badanych.



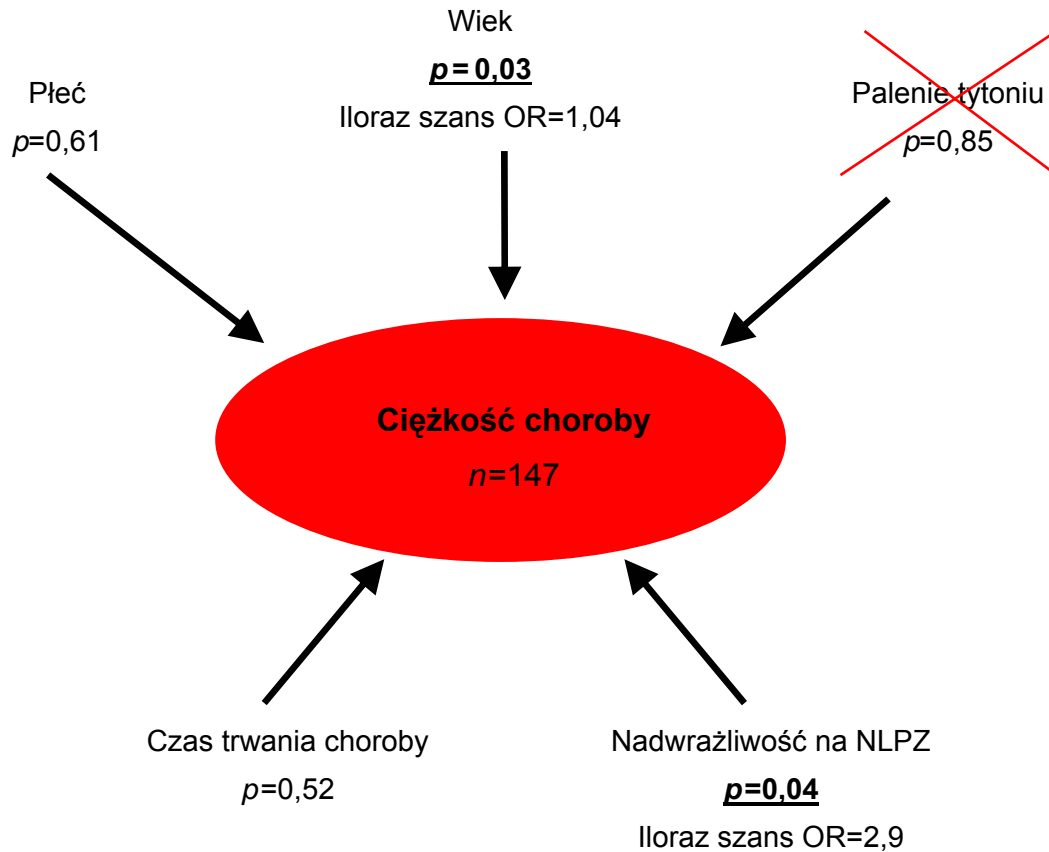
Rycina 7. Zestawienie ciężkości astmy oskrzelowej w poszczególnych podgrupach badanych.

W ocenie ciężkości choroby należy również uwzględnić stosowane leczenie przeciwastmatyczne. W tabeli 3 zestawiono porównanie stosowanych leków przez pacjentów w obu grupach. Grupa chorych z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, w której znajdują się również pacjenci z astmą aspirynową, statystycznie znacznie częściej ($p=0,0009$; iloraz szans wynosi 3,14 przy założonym 95% przedziale ufności) stosowała leczenie przeciwastmatyczne w celu lepszej kontroli objawów. Nie stwierdzono natomiast istotności statystycznej, analizując poszczególne grupy leków przeciwastmatycznych. Należy jednak podkre-

ślic fakt, że w grupie 11 chorych na astmę aspirynową aż 45,5% (5 osób) wymagało stosowania glikokortykosteroidów w formie dożylniej w czasie zaostrzenia choroby, co świadczy pośrednio o znacznym stopniu ciężkości napadów duszności u tych osób.

W analizach statystycznych, wykorzystując model regresji logistycznej, gdzie zmienną zależną jest ciężkość astmy oskrzelowej (łącznie astma przewlekła umiarkowana i przewlekła ciężka), natomiast zmiennymi niezależnymi są płeć, wiek, czas trwania choroby, palenie tytoniu oraz nadwrażliwość na leki, okazało się, że istotność statystyczną uzyskano jedynie w przypadku wieku chorych i nadwrażliwości na leki. Po wyeliminowaniu palenia papierosów, zmiennej, która w obliczeniach miała najmniej prawdopodobny wpływ na stopień ciężkości choroby ($p=0,85$), nadal istotność statystyczną uzyskano tylko w przypadku wieku ($p=0,03$; iloraz szans 1,04 przy 95% przedziale ufności) i obciążenia nadwrażliwością na inhibitory cyklooksygenazy ($p=0,04$; iloraz szans 2,9 przy 95% przedziale ufności). Chorzy na astmę obciążeni wywiadem ogólnej nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne mają prawie trzykrotnie większe ryzyko rozwoju ciężkiej postaci astmy oskrzelowej w porównaniu do chorych dobrze tolerujących te leki. Te zależności statystyczne przedstawia rycina 8.

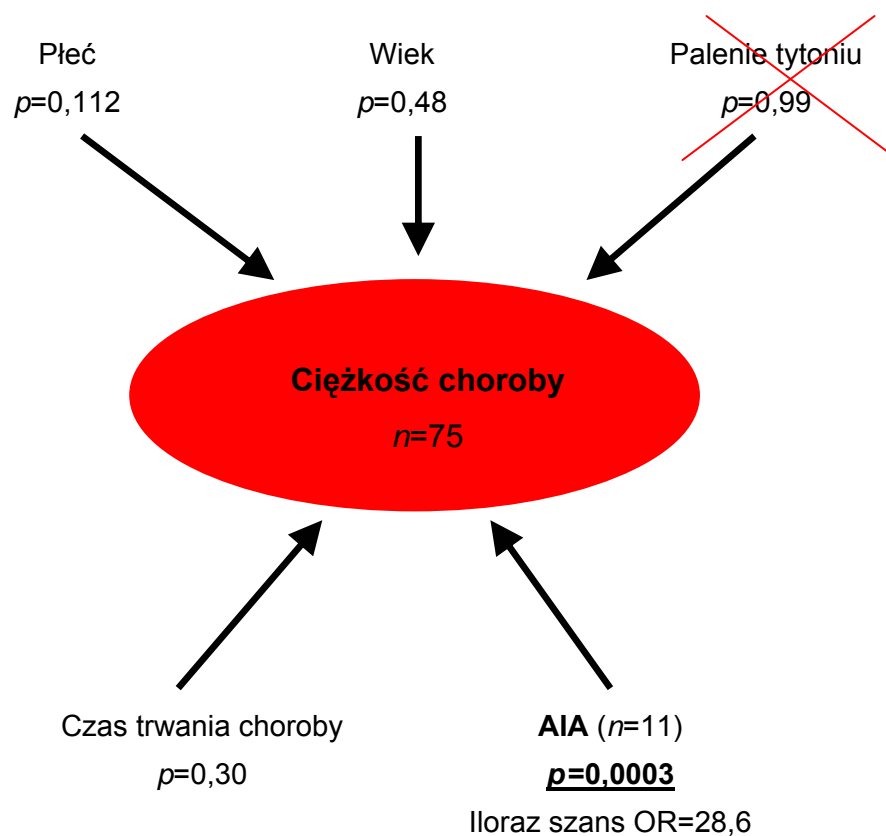
Wnioski te potwierdzają kolejne analizy statystyczne. Korzystając bowiem z modelu regresji logistycznej w ocenie stopnia ciężkości choroby wśród populacji badanej ($n=75$), do zmiennych zależnych, poza wiekiem, płcią, czasem trwania choroby, paleniem tytoniu, dołączono rozpoznanie astmy aspirynowej. W tym przypadku również nie uzyskano istotności statystycznej dla płci, czasu trwania choroby, palenia papierosów, jak również dla wieku chorych. Po zastosowanym zabiegu wyeliminowania palenia tytoniu jako czynnika, który ma najmniejszy wpływ na przebieg choroby ($p=0,99$), nadal jedynie nietolerancja na aspirynę istotnie wpływa na ciężkość astmy ($p=0,0003$; iloraz szans 28,6 przy założonym 95% przedziale ufności).



Rycina 8. Statystyczny model regresji logistycznej oceny ciężkości astmy oskrzelowej.

U chorych na astmę oskrzelową z objawami nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne, która przebiega jako klinicznie jawna astma aspirynowa, występuje 30-krotnie większe ryzyko, że astma będzie miała przebieg ciężki. Ilustruje to rycina 9.

Ważny element w obrazie klinicznym chorych na astmę aspirynową stanowi przewlekłe zapalenie zatok z obrazem przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa z nawracającym tworzeniem się polipów. W badanej populacji na zapalenie zatok cierpi 37 chorych, co stanowi blisko 50% grupy chorych na astmę oskrzelową (49,3%). W grupie kontrolnej dolegliwości ze strony zatok obocznych nosa podaje 15 chorych (20,7%). Jest to statystycznie istotna różnica w stosunku do chorych, którzy nie zgłaszają żadnych reakcji nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne ($p=0,0003$; iloraz szans 3,7 przy 95% przedziale ufności).



Rycina 9. Statystyczny model regresji logistycznej oceny ciężkości choroby wśród chorych na astmę oskrzelową z objawami nadwrażliwości na NLPZ.

Ocena współwystępowania schorzeń alergicznych jest istotnym elementem opisu obrazu klinicznego chorych na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na aspirynę. Wśród ankietowanych chorych na astmę rozpoznanie schorzeń alergicznych występowało w podobnym odsetku, jak w grupie chorych bez nadwrażliwości. I tak w badanej grupie najczęstszym schorzeniem alergicznym był katar sienny, który zgłaszało aż 49,3% chorych. W grupie kontrolnej schorzenie to występowało w podobnym odsetku tzn. w 44,4%. W analizie statystycznej współwystępowania schorzeń alergicznych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w obu grupach. Odsetki chorych cierpiących na katar sezonowy i całoroczny, atopowe i kontaktowe zapalenie skóry przedstawia tabela 4. W tabeli tej umieszczono również porównawcze zestawienie występowania zapalenia zatok obocznych nosa.

Tabela 4. Charakterystyka pacjentów w obu podgrupach pod kątem współwystępowania zapalenia zatok oraz schorzeń alergicznych

	Chorzy z objawami nadwrażliwości na aspirynę i NLPZ <i>n=75</i>	Chorzy na astmę oskrzelową bez nadwrażliwości na NLPZ (grupa kontrolna) <i>n=72</i>	Prawdopodobieństwo <i>p</i>
Zapalenie zatok	37 (49,3%)	15 (20,7%)	0,0003
Katar sienny	37 (49,3%)	32 (44,4%)	0,55
Katar całoroczny	8 (10,7%)	9 (12,5%)	0,73
Atopowe zapalenie skóry	4 (5,3%)	7 (9,7%)	0,31
Kontaktowe zapalenie skóry	5 (6,7%)	7 (6,9%)	0,95

5. DYSKUSJA

Badanie epidemiologiczne dotyczące częstości występowania chorób alergicznych w Polsce, przeprowadzone w latach 1998–2000, było pierwszym polskim badaniem epidemiologicznym przeprowadzonym na tak ogromną skalę, z zachowaniem wszelkiej poprawności i dokładności naukowej. Badanie swym zasięgiem objęło całe terytorium Polski, a liczebność populacji przekroczyła 10 tysięcy osób dorosłych i dzieci. Aby osiągnąć największą dokładność w oszacowaniu częstości występowania schorzeń alergicznych, projekt wymagał ogromnego nakładu pracy związanego z realizacją protokołu badawczego. Należy podkreślić wysoką wartość kwestionariuszy epidemiologicznych, dzięki którym można było z dużą dokładnością oszacować częstość występowania astmy oskrzelowej oraz podjąć próbę oceny jej ciężkości jak również wpływu różnych czynników na przebieg choroby. Oryginalne kwestionariusze zostały przygotowane przez polskich badaczy, a wzorowano się na światowych standardach w epidemiologii schorzeń układu oddechowego (2, 3, 15, 16, 17). Dokładnie przygotowano również pytania dotyczące występowania alergicznego nieżytu nosa, dzięki czemu udało się wykazać skalę problemu związaną z sezonowym i całorocznym nieżytem nosa. Przy konstruowaniu struktury ankiet duży nacisk położono na weryfikację diagnozy lekarskiej, jak również dzięki możliwości wglądu w dostępną dokumentację udało się określić częstość występowania atopowego i kontaktowego zapalenia skóry.

Kolejnymi istotnymi czynnikami podkreślającymi wartość tego badania był poprawny sposób losowania polegający na losowaniu zespołowym oraz bezpośredni sposób ankietowania wybranej populacji. Odpowiedzi na pytania ankietowe zbierane były od wszystkich osób zamieszkujących pod danym adresem, losowo wybranym w urzędzie statystycznym w poszczególnych ośrodkach na terenie całej Polski. W końcowej fazie osiągnięto założoną liczebność próbek. Wiarygodności i poprawności odpowiedzi dodaje fakt, że ankieterami były oso-

by związane z medycyną – studenci wyższych lat wydziału lekarskiego bądź przeszkolony personel pielęgniarski. W założeniu miało to zwiększyć dokładność merytoryczną i uniknąć błędów przy zbieraniu danych. Również dalsze komputerowe analizy nieścisłości w kwestionariuszach, weryfikacja rozpoznań przez ekspertów w poszczególnych ośrodkach klinicznych wpływała na poprawność tego przedsięwzięcia.

Częstość występowania astmy oskrzelowej z danych opublikowanych przez zespół badaczy z Wrocławia (19) wynosi 5,4%, co dokładnie odpowiada wynikom wyliczonym przezemnie z 9 ośrodków, które zostały włączone do analiz statystycznych objawów nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne.

Częstość występowania astmy oskrzelowej w populacji dorosłych w Polsce, w porównaniu do innych krajów europejskich, znajduje się pomiędzy krajami anglojęzycznej północy Europy (12) a krajami Europy Środkowej i Wschodniej, gdzie odnotowuje się najniższe wskaźniki chorobowości. Pośrednia częstość występowania astmy oskrzelowej dotyczy krajów basenu Morza Śródziemnego (30).

Reakcje nadwrażliwości na leki stanowią około 25% działań niepożądanych leków i dotyczą ponad 7% ogólnej populacji (23). Kwas acetylosalicylowy i inne niesterydowe leki przeciwzapalne w 25% odpowiadają za te reakcje (24).

W Polsce, jak dotąd, nie prowadzono badań dotyczących występowania reakcji nadwrażliwości na NLPZ, jak również nie badano tego problemu wśród chorych na astmę oskrzelową. Należy zauważyć, że populacja chorych na astmę jest szczególnie zagrożona ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby, a nawet wywołania zgonu w wyniku stosowania aspiryny i niesterydowych leków przeciwzapalnych (49, 56).

W naszym badaniu reakcje nadwrażliwości po NLPZ wystąpiły u 12,9% chorych na astmę oskrzelową. Najczęstszą manifestacją nadwrażliwości na NLPZ była manifestacja skórna. Jako jedyny, izolowany objaw nadwrażliwości podawany był przez 33% chorych. Współ-

występował on z innymi objawami u 60% chorych. W naszym badaniu zmiany skórne analizowane były łącznie, bez rozdzielenia na obrzękową i pokrzywkową formę reakcji. Podobne wyniki uzyskał Schubert i wsp. (103) ze wstępnej anamnezy 260 osób, które były poddane próbie prowokacyjnej weryfikującej rozpoznanie nadwrażliwości na niesterydowe leki. Okazało się, że prawie u połowy badanych w Niemczech nie potwierdzono nadwrażliwości.

Dane te pozostają również w zgodności z badaniem tureckim. Kalyoncu i wsp. (51) pokazali, że wśród 132 chorych z dodatnim wywiadem nadwrażliwości na leki objawy skórne pod postacią przewlekłej pokrzywki występowały u 28% chorych, a zmiany obrzękowe skóry pojawiały się u 24,2% chorych na astmę oskrzelową. W podobnym odsetku wystąpiła izolowana reakcja ze strony błony śluzowej nosa. W badaniu tureckim u 2,4% osób, a w polskim u 2,7% badanych. Ponad dwukrotnie więcej, bo 17,3% reakcji uogólnionych pod postacią wstrząsu anafilaktycznego odnotowano w naszym badaniu w stosunku do tureckiego, gdzie wstrząs wystąpił u 6,8% chorych na astmę oskrzelową. W badaniu niemieckim Schubert (103) podaje jedynie 3,5% reakcji ogólnoustrojowych.

Stosunkowo duży odsetek reakcji ze strony przewodu pokarmowego w naszej ocenie (37,3%, a jako izolowana reakcja w 16% przypadków) pozostaje w sprzeczności z wynikami badaczy tureckich, gdzie manifestacja brzuszna wystąpiła tylko u jednego pacjenta (0,8%). Jedną z przyczyn takiej rozbieżności może być błędne zrozumienie pytania przez osobę ankietowaną. W naszym kwestionariuszu pytaliśmy się o objawy ze strony przewodu pokarmowego „(ból brzucha i biegunka)”. Istnieje pewne prawdopodobieństwo, że osoby odpowiadając na to pytanie, brały pod uwagę jedynie pierwszą część pytania, mianowicie ból. Objawy dyspeptyczne, choroba wrzodowa są częstym, niejednokrotnie groźnym dla życia, powikłaniem przewlekłego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych. Owrzodzenia śluzówki przewodu pokarmowego ze wszystkimi jej groźnymi powikłaniami występują u około 25% chorych stosujących NLPZ (99, 100, 101). Peura (102) podaje nawet 50% częstość wy-

stępowania objawów dyspeptycznych wśród osób stosujących tego typu leki. Włoscy badacze (100) w analizie ankietowej dotyczącej stosowanych leków wśród chorych z objawami ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego wykazali, że aż 23% z nich stosowało okresowo NLPZ, a 18% przewlekle. W badaniu tym dodatkowo stwierdzono, że wśród chorych stosujących przewlekle glikokortykosteroidy, 18% równocześnie stosowało niesterydowe leki przeciwzapalne, co dodatkowo zwiększało ryzyko uszkodzenia śluzówki żołądka. Tak więc nie można wykluczyć, że reakcje podawane przez osoby w naszym badaniu mogą wynikać z tego typu objawów i w pewnym niewielkim stopniu zawyżać jego wyniki.

W pracy przedstawiliśmy częstość występowania astmy aspirynowej w Polsce. Wynosi ona 1,9% wśród chorych na astmę oskrzelową. Stanowi to 0,1% populacji osób dorosłych w Polsce. Nasz wynik dotyczący częstości może zaskakiwać w stosunku do wyników opublikowanych w dotychczasowych badaniach.

Pierwsze badanie epidemiologiczne na licznej próbie przeprowadzono w 1996 roku w Finlandii (57). W badaniu tym częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę, powodującej napady duszności astmatycznej, oszacowano na 1,2% w całej populacji. Częstość ta, wynosząca 8,8%, była wyższa wśród chorych z rozpoznaną przez lekarza astmą w stosunku do osób, u których tej choroby nie rozpoznano (0,8%).

W drugim badaniu epidemiologicznym, prowadzonym w latach 90. w Australii (58), w ocenie występowania nadwrażliwości uwzględniono trzy kohorty. Dwie z nich obejmowały chorych na astmę oskrzelową, trzecia natomiast stanowiła losowo wybrano grupę mieszkańców Australii. W badaniu tym, w losowo wybranej grupie 1298 osobników, częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne w grupie osób z astmą oskrzelową oszacowano na 10,9%. Podobny odsetek chorych na astmę aspirynową stwierdzono w populacji 150 chorych na astmę w szpitalu w Perth, tzn. 10,7% oraz 10,4% wśród 1298 astmatyków, do których rozesłano kwestionariusze listownie. Autor tego badania sam

sam twierdzi, że częstość astmy aspirynowej w populacji australijskiej jest wyższa niż w innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych.

W wcześniejszych danych literaturowych częstość występowania astmy aspirynowej waha się od 3% do 9% (104, 105, 106). Należy podkreślić dokładność i staranność polskiego badania, a także reprezentatywność potwierdzoną znaczącą populacją przebadanych osobników – ponad 10 tysięcy losowo wybranych osób dorosłych. Wszystkie osoby, których obraz kliniczny sugerował astmę aspirynową były proszone o rozmowę. Następnie na podstawie wywiadu lekarskiego i dostępnej dokumentacji medycznej podejrzenie astmy aspirynowej było potwierdzane bądź odrzucane. Wszelkie przypadki wątpliwe, w sytuacji braku możliwości przeprowadzenia próby prowokacyjnej, bądź braku zgody na przeprowadzenie wywiadu lekarskiego, traktowane były jako astma aspirynowa. Negatywna weryfikacja chorych polegała najczęściej na stwierdzeniu faktu przyjmowania przez chorego aspiryny i innych niesterydowych leków przeciwzapalnych. W naszym badaniu po weryfikacji klinicznej częstość astmy aspirynowej zmniejszyła się o 2,3%. W żadnym z wymienionych badań światowych weryfikacja taka nie była przeprowadzona. Co więcej, 4 osoby z 5 podejrzanych o astmę aspirynową z ośrodka krakowskiego zostały poddane próbie prowokacyjnej, która u trzech chorych na astmę potwierdziła diagnozę epidemiologiczną i charakterystyczny wywiad kliniczny. Dane te podkreślają wystarczającą rolę historii choroby w rozpoznawaniu klinicznie jawnej astmy aspirynowej, kiedy nie mamy możliwości wykonania próby prowokacyjnej, bądź w sytuacji, gdy chory ze względu na ciężki przebieg choroby nie będzie się kwalifikował do przeprowadzenia tego badania.

Inną przyczyną, która mogła mieć wpływ na wynik częstości występowania astmy aspirynowej w polskim badaniu, może być pewna forma nadrozpoznawalności epidemiologicznej astmy oskrzelowej. W badanej populacji, w której wystąpiły reakcje nadwrażliwości, jak również w grupie kontrolnej znalazło się 10 osób (15%), które nie wiedziały, że chorują na

astmę oskrzelową. Osoby te nie miały typowego napadu duszności, który zmusiłby ich do wizyty u lekarza. Równocześnie, podczas prowadzenia weryfikacji chorych z podejrzeniem astmy aspirynowej okazało się, że u 7 osób (25%) podejrzanych o astmę aspirynową, nie ma żadnych objawów sugerujących astmę. Oczywiście, pewien błąd epidemiologiczny istnieje we wszystkich tego typu badaniach i nie wpływa w sposób istotny na ostateczne wnioski.

Ważnym natomiast problemem w niedoszacowaniu częstości występowania astmy aspirynowej może być świadome unikanie leku powodującego objawy niepożądane. W naszej pracy aż 61,3% chorych nie przyjęło tego leku ponownie. A może chorzy, którzy po pojawieniu się objawów początkowych, unikając w przyszłości podobnych leków, szczęśliwie nie doprowadzają do wystąpienia groźnej reakcji oskrzelowej? Tak więc stwierdzone w naszym badaniu niecałe 2% chorych jest z pewnością tą dolną minimalną, jawną klinicznie częstością występowania tego ciekawego zespołu, jakim jest astma z nadwrażliwością na aspirynę. W badaniu AIANE (43) aż 15% chorych było całkowicie nieświadomych faktu nadwrażliwości na aspirynę. Profesor Andrzej Szczeklik i inni badacze wielokrotnie podkreślają, że astma aspirynowa jest niedodiagnozowana (43, 46) Wynika to z faktu niewykonywania rutynowo testów prowokacyjnych z aspiryną. Jak wzrósłby odsetek chorych na astmę aspirynową w naszym badaniu, gdybyśmy u wszystkich chorych z objawami nadwrażliwości na aspirynę i inne leki niesterydowe (jest tych chorych prawie 13%) wykonali próby prowokacyjne? O ile wzrosłaby częstość, gdyby dodatkowo przeprowadzić próby prowokacyjne u innych chorych z ciężką astmą? Chorych, którzy do tej pory być może nie uświadamiali sobie zagrożenia wynikającego ze stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych. A ryzyko jest duże, gdyż reakcje te w wielu przypadkach mogą prowadzić do wstrząsu i śmierci chorego. W dużym badaniu (49) Marquette wykazał, że 25% chorych z ciężkim zaostrzeniem astmy oskrzelowej, którzy wymagali mechanicznej wentylacji, było nadwrażliwych na aspirynę i niesterydowe leki przeciwzapalne.

W badaniu próbowaliśmy odpowiedzieć na pytanie, jaka jest skala problemu nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne i aspirynę w populacji chorych na astmę oskrzelową w Polsce. W celu prawidłowej charakterystyki tej grupy chorych, oceny ciężkości choroby, stosowanych leków i współwystępowania innych schorzeń alergicznych, do analiz statystycznych wykorzystaliśmy populację astmatyków z ośrodka krakowskiego. Zabieg taki był konieczny ze względu na brak możliwości wglądu w dane z kwestionariuszy chorych na astmę z innych ośrodków w Polsce. Należy jednak podkreślić, że grupa kontrolna chorych na astmę oskrzelową bez jakichkolwiek objawów nadwrażliwości na leki, mimo że niereprezentatywna dla całej Polski, okazała się grupą dość jednorodną i poprawną w aspekcie analiz statystycznych. Zarówno pod względem liczebności, struktury płci i wieku oraz czasu trwania choroby obie grupy nie różniły się statystycznie. Również możliwy wpływ innych czynników na przebieg astmy oskrzelowej, w obu grupach był podobny, na przykład liczba osób palących papierosy.

Obraz kliniczny chorych na astmę z nadwrażliwością został po raz pierwszy dokładnie scharakteryzowany pod koniec lat 90. ubiegłego wieku na podstawie europejskiej bazy astmy aspirynowej AIANE, gdzie przebadano 500 pacjentów z astmą aspirynową (43).

W naszym badaniu w obu grupach przeważały kobiety w stosunku 2:1, a w grupie z objawami nadwrażliwości na leki nawet było ich nieco więcej. Obserwacje nasze pozostają w zgodności z innymi badaniami epidemiologicznymi oraz wcześniejszymi obserwacjami (37, 38, 43, 45, 106).

Astma aspirynowa zwykle przebiega w sposób ciężki, chorzy wymagają do kontroli choroby systemowych kortykosteroidów, objawy występują często i utrudniają codzienną aktywność chorym (43, 44, 45, 46). W naszym materiale chorzy z nadwrażliwością na leki wymagali zdecydowanie silniejszego leczenia przeciwastmatycznego. W analizie statystycznej całkowite zużycie leków w grupie z objawami nadwrażliwości osiągnęło poziom istotności sta-

tystycznej $p=0,0009$. Nie zaobserwowano jednak statystycznie istotnych różnic w zużyciu poszczególnych leków przeciwastmatycznych. Należy jednak podkreślić, że w podgrupie 11 chorych z rozpoznaną astmą aspirynową 45% stosowało kortykosteroidy dożylnie w zaostrzeniu choroby, podczas gdy w grupie kontrolnej było 4% takich osób. W badaniu AIANE (43) 25% chorych wymagało podawania kortykosteroidów dożylnych w celu przerwania ataku duszności.

Podobnie jak inni autorzy zaobserwowaliśmy, że nadwrażliwość na analgetyki predysponuje do cięższego przebiegu choroby. Porównując populacje badaną i kontrolną pod kątem ciężkości choroby, w grupie z objawami nadwrażliwości częściej występowała astma umiarkowana i ciężka. W teście chi kwadrat otrzymana różnica znajdowała się na granicy istotności statystycznej. Fakt zużywania większej ilości leków w celu lepszej kontroli objawów świadczy również pośrednio o stopniu ciężkości choroby. Analizując wpływ różnych czynników na ciężkość choroby wykazaliśmy, w modelu regresji logistycznej, że nadwrażliwość na leki aż trzykrotnie zwiększa szansę na cięższy przebieg choroby, co więcej – wykorzystując ten sam model statystyczny wykazaliśmy, że nadwrażliwość na aspirynę przebiegająca z dusznością (astma aspirynowa) zwiększa to ryzyko prawie 30-krotnie. Na ciężkość choroby wpływ miał również wiek osób ankietowanych. Im osoba była starsza, tym cięższy był przebieg choroby.

W grupie chorych z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne stwierdziliśmy, że częstość występowania przewlekłego zapalenia zatok wyniosła prawie 50%. W stosunku do grupy kontrolnej różnica ta jest statystycznie znamienna. Natomiast chorzy dobrze tolerujący niesterydowe leki przeciwzapalne cierpią na zapalenie zatok w 20% przypadków. Nasz wynik jest podobny do 60% częstości stwierdzanych polipów w nosie u chorych z europejskiej sieci astmy aspirynowej (43). W australijskim badaniu (58) Vally wykazał obecność polipów w nosie u 34% chorych na astmę, a w tureckim opracowaniu (51) częstość polipów oszacowano na 38% przypadków. Zapalenie zatok obocznych nosa wynikające z

uporczywego tworzenia się polipów wchodzi w klasyczny obraz opisu chorego na astmę aspirynową (38), który w naszym badaniu został dobrze potwierdzony.

W pierwszych doniesieniach dotyczących astmy aspirynowej (38, 107) autorzy klasyfikowali tę szczególną postać astmy jako astmę wewnątrzpochodną. Uważało się, że tło alergiczne i atopia raczej nie występują w tej grupie astmatyków. Pierwsza praca podważająca tę tezę pojawiła się w 1996 roku, kiedy to Grażyna Bochenek wykazała podobną częstość występowania atopii zarówno w grupie chorych na astmę aspirynową, jak i w grupie chorych na astmę z potwierdzoną alergiczną reakcją na aminofenazon (50). Zauważono, że atopia może predysponować do wystąpienia reakcji niepożądanych, gdyż w obu grupach chorych z nadwrażliwością występowała częściej niż w grupie kontrolnej (50). W badaniu AIANE ponad 30% chorych wykazywało zarówno kliniczne, jak i immunologiczne cechy atopii. Wyniki te były podobne do wyników innych dużych badań na populacjach dorosłych w Europie (108, 109). Również w badaniu tureckim wykazano częstsze występowanie atopii w grupie chorych z nadwrażliwością na leki (51). Obserwacje Grażyny Bochenek potwierdzają również wyniki badania fińskiego, w którym ryzyko astmy aspirynowej było ośmiokrotnie większe wśród chorych z alergicznym nieżytem nosa (57). Także Vally w badaniu australijskim opublikowanym w 2001 roku wykazał znamiennej statystycznie różnicę w występowaniu atopii wśród badanej populacji (58). W pracy tej wykazaliśmy, że kliniczna manifestacja atopii pod postacią alergicznego sezonowego i całorocznego nieżyty nosa, jak również alergicznego zapalenia skóry występuje równie często wśród chorych z objawami nadwrażliwości, jak i w grupie kontrolnej. W naszym badaniu blisko 50% chorych zgłaszało objawy kataru siennego.

W pracy chcieliśmy uzmysłowić skalę problemu związaną z nadwrażliwością na leki wśród chorych na astmę oskrzelową. Skoncentrowaliśmy się na aspirynie i innych niesterydowych lekach przeciwzapalnych, gdyż nie odkryto do tej pory i nie przebadano podobnej substancji farmakologicznej, która miałaby tak wielokierunkowy i wszechstronny wpływ na or-

ganizm ludzki. Leki te już od ponad 100 lat produkowane są na skalę przemysłową, a obecnie należą do najczęściej stosowanych środków farmaceutycznych na świecie. Obecny renesans tych leków wynika nie tylko z ich dobroczynnych efektów przeciwbólowych i przeciwzapalnych, ale również z tego, że są jednymi z najważniejszych leków profilaktycznych w kardiologii. O ich popularności decyduje również niska cena i łatwa dostępność. Mimo niewysokiego odsetka ciężkiego przebiegu astmy aspirynowej i innych objawów nadwrażliwości, możliwość wystąpienia groźnych powikłań po aspirynie powinna być na co dzień w świadomości lekarzy i osób zajmujących się szeroko rozumianą ochroną zdrowia.

6. WNIOSKI

1. Częstość występowania astmy aspirynowej w populacji osób dorosłych w Polsce wynosi 0,1%, natomiast wśród dorosłych chorych na astmę oskrzelową stanowi 1,9%.
2. Reakcje nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne występują u 12,9% dorosłych chorych na astmę oskrzelową w Polsce.
3. Chorych na astmę aspirynową charakteryzuje statystycznie znamienne cięższy przebieg kliniczny choroby w porównaniu do chorych na astmę tolerujących aspirynę. Ryzyko wystąpienia u nich ciężkiego przebiegu astmy jest zwiększone blisko 30-krotnie.
4. Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa występuje u blisko połowy chorych na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne.
5. Wśród chorych na astmę oskrzelową przebiegającą z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, kliniczna manifestacja atopii występuje w podobnym odsetku, co w populacji chorych na astmę bez cech nadwrażliwości.

7. STRESZCZENIE

W latach 1998–2000 pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przeprowadzono wielośrodkowe badanie epidemiologiczne, którego celem było oszacowanie częstości występowania schorzeń alergicznych w Polsce, w tym przede wszystkim astmy oskrzelowej, sezonowego i całorocznego nieżyty nosa, jak również atopowego i kontaktowego zapalenia skóry. Celem badania była również analiza nadwrażliwości na leki oraz próba oceny wpływu zewnętrznych czynników, takich jak zanieczyszczenia przemysłowe i warunki mieszkaniowe, na badane wskaźniki chorobowości. W projekcie uczestniczyło 11 ośrodków klinicznych w następujących miastach Polski: Białystok, Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lublin, Łódź, Poznań, Rabka, Warszawa, Wrocław, Zabrze. W kwestionariuszu badawczym umieszczono wiele pytań dotyczących objawów nietolerancji leków. Z inicjatywy ośrodka krakowskiego dodano do nich 5 pytań szczegółowych dotyczących nadwrażliwości na aspirynę i inne niesterydowe leki przeciwzapalne.

Celem mojej pracy była próba oceny częstości występowania astmy aspirynowej oraz wszystkich reakcji nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne w populacji dorosłych cierpiących na astmę oskrzelową w Polsce w oparciu o prowadzone ankietowe badanie epidemiologiczne. W badaniu podjęto również próbę oceny ciężkości i leczenia astmy oskrzelowej z nadwrażliwością na aspirynę jak również współwystępowanie innych schorzeń alergicznych wśród tych chorych – sezonowego i całorocznego kataru siennego, atopowego i kontaktowego zapalenia skóry.

Do tej pory tego typu badań nigdy nie prowadzono w naszym kraju, a na świecie opublikowano jedynie dwie prace epidemiologiczne poświęcone tej tematyce.

Identyfikacja chorych na astmę oskrzelową z objawami nietolerancji niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz weryfikacja rozpoznań astmy aspirynowej wymagała dokładnej analizy wszystkich ankiet epidemiologicznych chorych z podejrzeniem nietolerancji leków przeciwzapalnych w poszczególnych ośrodkach uczestniczących w projekcie. Szczegółowo

przeprowadzono weryfikację kliniczną (w tym próby prowokacyjne w ośrodku krakowskim) wszystkich chorych z podejrzeniem astmy aspirynowej.

Do analiz statystycznych włączonych zostało 75 osób z objawami nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne z 9 ośrodków na terenie Polski, które zostały wyłonione z ogólnopolskiej bazy 582 chorych na astmę. Do przeprowadzenia charakterystyki tej grupy chorych i oceny porównawczej ciężkości astmy, w badaniu wykorzystano grupę 72 chorych na astmę z ośrodka krakowskiego dobrze tolerujących aspirynę.

Reprezentatywna populacja objęła grupę 10 684 dorosłych osób w Polsce. Astmę oskrzelową rozpoznano u 582 osób, tzn. u 5,4 % badanej populacji. W grupie tej 75 chorych, co stanowi 12,9 % badanych, zgłaszało ponadto objawy nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne i aspirynę.

Analiza rozkładu odpowiedzi na pytania dotyczące objawów nadwrażliwości wśród tych chorych wykazała, że najczęściej reakcji, bo aż 60%, dotyczyło skóry. Manifestacja skórna nadwrażliwości jako jedyny objaw wystąpiła u 25 chorych, co stanowi 33,3% badanych. Drugą, co do częstości występowania, reakcją nadwrażliwości była manifestacja ze strony przewodu pokarmowego. Takie objawy, jak ból brzucha i biegunka po NLPZ zgłaszało 28 chorych (37,3%), wśród których u 12 (16%) była to jedyna reakcja po lekach. Trzynastu chorych na astmę (17,3%) w wywiadzie podaje wystąpienie wstrząsu, rozumianego jako znacznego stopnia osłabienie i utratę przytomności.

Ostatecznie astmę aspirynową rozpoznano u 11 chorych, co stanowi 14,7% w grupie osób z klinicznymi manifestacjami reakcji nadwrażliwości. Izolowana reakcja nosowa bez duszności wystąpiła u 2 chorych (2,7%).

W moim badaniu częstość występowania klinicznie objawowej astmy aspirynowej wyniosła 1,9% wśród chorych na astmę oskrzelową. Częstość astmy aspirynowej w całej badanej populacji osób dorosłych w Polsce stanowi 0,1%.

W grupie z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, zgodnie z wytycznymi GINA, astmę przewlekłą umiarkowaną i przewlekłą ciężką można rozpoznać łącznie u 21,3% chorych. Natomiast w grupie kontrolnej bez nadwrażliwości odsetek ten wynosi 9,7% ($p=0,052$). Grupa chorych z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne, w której znajdują się również pacjenci z astmą aspirynową, statystycznie znacząco częściej ($p=0,0009$; iloraz szans wynosi 3,14 przy założonym 95% przedziale ufności) stosowała leczenie przeciwastmatyczne. W analizach statystycznych, wykorzystując model regresji logistycznej, gdzie zmienną zależną jest ciężkość astmy oskrzelowej, natomiast zmiennymi niezależnymi są płeć, wiek, czas trwania choroby, palenie tytoniu oraz nadwrażliwość na leki, okazało się, że istotność statystyczną uzyskano tylko w przypadku wieku ($p=0,03$; iloraz szans 1,04 przy 95% przedziale ufności) i obciążenia nadwrażliwością na inhibitory cyklooksygenazy ($p=0,04$; iloraz szans 2,9 przy 95% przedziale ufności). Podobnie w ocenie stopnia ciężkości choroby wśród populacji badanej ($n=75$), do zmiennych zależnych, poza wiekiem, płcią, czasem trwania choroby, paleniem tytoniu, dołączono rozpoznanie astmy aspirynowej. W tym przypadku również jedynie nietolerancja na aspirynę istotnie wpływała na ciężkość astmy ($p=0,0003$; iloraz szans 28,6 przy założonym 95% przedziale ufności). U chorych na astmę oskrzelową z objawami nadwrażliwości na niesterydowe leki przeciwzapalne, która przebiega jako klinicznie jawna astma aspirynowa, występuje 30-krotnie większe ryzyko, że astma będzie miała przebieg ciężki. Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa występuje u blisko połowy chorych na astmę oskrzelową z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne (49,3% $p=0,0003$; iloraz szans 3,7 przy 95% przedziale ufności). Wśród chorych na astmę oskrzelową przebiegającą z nadwrażliwością na niesterydowe leki przeciwzapalne kliniczna manifestacja atopii występowała w podobnym odsetku, co w populacji chorych na astmę bez cech nadwrażliwości.

8. SYNOPSIS

Between 1998–2000, under the patronage of the Polish Allergological Society, epidemiological research was carried out in various centres, with an aim of estimating the frequency of allergy-based diseases in Poland, notably bronchial asthma, seasonal and perennial rhinitis, as well as atopic and contact inflammation of skin. The research aimed also at assessing hypersensitivity to drugs and attempting to evaluate the impact of external factors, such as industrial pollution and residential conditions on the disease indices in question. Eleven clinical centres across Poland took part in the project, including: Białystok, Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, Lublin, Łódź, Poznań, Rabka, Warszawa, Wrocław, and Zabrze. Research questionnaire featured many questions pertaining to drug intolerance symptoms. At the initiative of the Kraków centre, 5 detailed questions were added, dealing with hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

The objective of my work was an attempt to evaluate the occurrence frequency of aspirin-induced asthma and all hypersensitive responses to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the population of adults suffering from bronchial asthma in Poland, based on the epidemiological questionnaire. The research attempted also to assess the degree of severity and the treatment of bronchial asthma with aspirin hypersensitivity, as well as simultaneous occurrence of other allergy diseases among those patients – seasonal and perennial hay fever, atopic and contact skin inflammation.

To this day, no such research was carried out in Poland, and only two epidemiological works on the subject have been published throughout the world.

Identification of bronchial asthma patients with symptoms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs intolerance, and verification of aspirin-induced asthma diagnosis, required detailed analysis of all epidemiological questionnaires of patients with suspected intolerance of anti-inflammatory drugs in each of the centres participating in the project. Clinical

verification was carried out in detail (including controlled provocation tests in the Kraków centre) for all patients with suspected aspirin-induced asthma.

Statistical analyses concerned 75 persons with symptoms of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, from 9 centres across Poland, identified from the nation-wide database of 582 asthma patients. In order to describe the characteristics and for comparative assessment of the degree of severity, control group of 72 asthma patients with good tolerance to aspirin from the Kraków centre was identified.

Representative population of the research encompassed 10 684 adults in Poland. Bronchial asthma was diagnosed in 582 persons, that is 5.4 % of the population. Of that latter group, 75 patients, or 12.9 %, additionally complained of symptoms of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin.

When analysing the spread of responses to questions on hypersensitivity symptoms among those patients, it becomes apparent that a majority of reactions – as much as 60% – concerned the skin. Skin manifestations of hypersensitivity as the only symptom occurred in 25 patients, that is 33.3% of the group in question. The second most common hypersensitivity reaction was the manifestation in the alimentary system. Symptoms such as gastric pain and diarrhoea after NSAIDs were mentioned by 28 patients (37.3%), while for 12 (16%) of them this was the sole response to the drug. Shock, understood as severe asthenia and loss of consciousness, occurs in the medical history of thirteen asthma patients (17.3%).

Finally aspirin-induced asthma was diagnosed in 11 patients, which is 14.7% of the group of persons with clinical manifestations of hypersensitivity responses. Isolated rhinal response without dyspnoea occurred in 2 patients (2.7%).

In my research, frequency of aspirin-induced asthma with clinical symptoms amounted to 1.9% of bronchial asthma patients. Frequency of aspirin-induced asthma in the whole examined population of adults in Poland amounted to 0.1%.

Within the group of patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, moderate and severe chronic asthma (according to the GINA Guidelines) can be diagnosed in 21.3% of all asthmatics. In the control group without hypersensitivity, the percentage is 9.7% ($p=0.052$). Group of patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which includes also those patients with aspirin-induced asthma, applied anti-asthmatic treatment demonstrably more often in terms of statistical significance ($p=0.0009$; odds ratio is 3.14 with assumed 95% confidence interval). In statistical analysis, when applying logistic regression model – where the dependent variable is the severity of bronchial asthma, and independent variables include gender, age, duration of the disease, tobacco smoking, and hypersensitivity to drugs – it turned out that statistical significance was obtained only for the variables of: age ($p=0.03$; odds ratio 1.04 with 95% confidence interval), and history of hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitors ($p=0.04$; odds ratio 2.9 with 95% confidence interval). Similarly in the assessment of severity of the disease in the examined population ($n=75$), in addition to age, gender, duration of the disease, and tobacco smoking, diagnosis of aspirin-induced asthma was included among independent variables. Also in this case, aspirin intolerance was the only statistically significant factor to impact severity of the disease ($p=0.0003$; odds ratio 28.6 with assumed 95% confidence interval). In asthmatics with symptoms of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, which takes the course of clinically demonstrable aspirin-induced asthma, the risk of asthma being severe is 30 times higher. Chronic sinusitis occurs in nearly half of the bronchial asthma patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (49.3% $p=0.0003$; odds ratio 3.7 with 95% confidence interval). In asthmatics with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, clinical manifestation of atopy occurred in a similar ratio as in the population of asthma patients with no traits of hypersensitivity.

9. PIŚMIENICTWO

1. National Heart, Lung, and Blood Institute: Global Initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3569, Bethesda, 2002.
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 1998; 351: 1225-1232.
3. Burney PG, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn S, Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T: Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J*, 1989; 2: 940-945.
4. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revisited nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001; 56: 813-24.
5. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005; 9: 10-16.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, et al.: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995; 8: 483-491.
7. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK: Frequency of infectious and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*, 1999; 14: 4-11.

8. Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzscher C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U.: Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*, 1999; 14: 862-870.
9. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC, Pena AA, Monge RB, Suarez-Varela MM, Varela AL, Cabanillas PG, Garrido JB: Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*, 2004; 59: 1301-1307.
10. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, Keil U: Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy*, 2003; 58: 572-579.
11. Frank P, Linehan M, Wicks P, Hazell M, Frank T: General Practice Research Unit, North West Lung Research Centre, Manchester, United Kingdom; Medical Statistics, South Manchester University Hospitals NHS Trust, Manchester, United Kingdom Changing prevalence of respiratory symptoms in children. A population study. *Eur Respir J* vol. 24. suppl. 48 2004. 500s P3123.
12. von Hertzen L, Haahtela T: Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*, 2005; 60: 283-292.
13. Mommers M, Gielkens-Sijstermans C, Swaen GM, van Schayck CP: Trends in the prevalence of respiratory symptoms and treatment in Dutch children over a 12 year period: results of the fourth consecutive survey. *Thorax*, 2005; 60: 97-99.
14. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee: The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*, 2002; 20: 1071-1079.
15. Peat JK, Haby M, Spijker J, Berry G, Woolcock AJ: Prevalence of asthma in adults in Busselton, Western Australia. *BMJ* 1992; 305: 1326-1329.

16. Burney P, Malmberg E, Chinn S, Jarvis D, Luczyńska C, Lai E: The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99: 314-322.
17. Chinn S, Burney P, Jarvis D, Luczyńska C: Variation in bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*, 1997; 10: 2495-2501.
18. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J*, 1996; 9: 687-695.
19. Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Płusa T: Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunologia*, 2000; 5 (suplement 2): 163-169.
20. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, Nowak D, Magnussen H, Wichmann HE: European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie*, 2002; 56: 297-303.
21. Barnes PJ, Woolcock AJ: Difficult asthma. *Eur Respir J*, 1998; 12: 1209-1218.
22. Joint Task Force on Practice Parameters Representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann Allergy*, 1999; 83: 667-700.
23. Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2005; 5: 309-316.
24. Faich GA: Adverse – drug – reaction monitoring. *N Eng J Med* 1986; 314, 1589-1592.
25. Gruchalla RS: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: S548-559.

26. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A: Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes.
Ann Allergy Asthma Immunol, 2001, 87, 177-180.
27. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rożniecki J: Pokrzywka z nadwrażliwością na aspirynę; studium kliniczne. *Pneumonol Alergol Pol*, 1993, 61, 25-28.
28. James J, Warin RP: Chronic urticaria: the effect of aspirin.
Br J Dermatol, 1970, 82, 204-205.
29. Mastalerz L: Podobieństwa zaburzeń eikozanoidów w skórnej i oskrzelowej postaci nadwrażliwości na aspirynę. Rozprawa habilitacyjna Uniwersytetu Jagiellońskiego 2004.
30. Lundback B: Epidemiology of rhinitis and asthma.
Clin Exp Allergy, 1998; 28 Suppl 2:3-10.
31. Schanchez-Borges M, Capriles-Hulett A: Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 84: 2000, 101-106.
32. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P: Anaphylaxis: a review of 266 cases.
Arch Intern Med, 155: 1995, 1749-1754.
33. Weber JCP, Essigman WK: Pulmonary alveolitis and NSAIDs: fact or fiction.
Br J Rheumatol, 25 1986, 5-6.
34. Vane JR, Botting RM: The history of aspirin. W: Vane JR, Botting RM (red.): *Aspirin and others salicylates*. London, Chapman & Hall Medical, 1992, 3-16.
35. Hirschberg J: Mittheilung uber einen Fali von Nebenwirkung des Aspirin.
Dtsch Med Wschr, 1902, 28, 416.
36. Gilbert GB: Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA*, 1911, 56, 1262.
37. Widal F, Abrami P, Lermoyez: Anaphylaxie et idiosyncrasie.
Press Medical, 1922, 30: 189-192.

38. Samter M, Beers RF Jr: Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med*, 1968, 68, 975-983.
39. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Świerczyńska M: Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy*, 2001, 31 219-225.
40. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, Shoor S, Ray WA: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclooxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, 2005; 365: 475-481.
41. Szczeklik A: Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy*, 1997; 52: 613-619.
42. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, 104, 5-13.
43. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M: On behalf of the AIANE Investigators. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*, 2000;16: 432-436.
44. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton's E Jr, Reed CE Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editors. *Allergy: Principles and Practice*. ST Louis: Mosby 2003, 1695-1710.
45. Stevenson DD: Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol*, 1984; 74: 617-622.
46. Szczeklik A, Stevenson DD: Aspirin induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111, 913-921.
47. Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD: The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 89: 2002; 474-478.

48. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A: Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*, 2003, 139, 1577-1582.
49. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demaro JM, Durocher A, Tonnel AB: Long term prognosis for near fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 76-81.
50. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A: The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 1996; 51: 16-23.
51. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI: Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy*, 1999; 54: 428-435.
52. Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C: Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 1998; 53, 880-884.
53. Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M, Mejza F, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Bestyńska-Kypel A, Ćmiel A, Szczeklik A: Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32, 949-955.
54. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Poniatowska M: Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy*, 1996, 26, 807-814.
55. Cowburn AS, Śladek K, Soja J, Adamek Ł, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen KF, Holgate ST, Sampson AP: Overexpression of leukotriene C₄ synthase

in bronchial biopses from patients with aspirin-intolerant asthma.

J Clin Invest, 1998; 101: 834-846.

56. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, Agusti-Vidal A: Aspirin – intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 1989; 2: 127-129.
57. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM: Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *International Journal of Epidemiology*, 1999; 28: 717-722.
58. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ: The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax*, 2002; 57: 569-574.
59. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G: Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J*, 1975; 1: 67-69.
60. Szczeklik A: The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Resp J*, 1990; 3: 588-593.
61. Szczeklik A: Prostaglandin E₂ and aspirin-induced asthma. *Lancet*, 1995; 345: 1056.
62. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL: COX-3, a cyclooxygenase –1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99, 13926-13931.
63. Bazan NG, Flower RJ: Lipid signals in pain control. *Nature*, 2002, 420: 136-138.
64. Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa A, Amaysu H: Selective cyclooxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000: 106, 1201-1202.

65. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ: Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344: 142.
66. Stevenson DD, Simon RA: Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108: 47-51.
67. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dębińska-Kieć A, Czerniawska-Mysik G: Aspirin sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandin from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun*, 1977; 9: 415-425.
68. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, Mullol J: Cyclooxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000; 160: 291-296.
69. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA: Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 161: 391-398.
70. Mullol J, Fernandez-Morata JC, Roca-Ferrer J, Pujols L, Xaubet A, Benitez P, Picado C: Cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in abnormally regulated in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 109: 824-830.
71. Raud J, Dahlen S-E, Sydbom A, Lindbom L, Hedqvist P: Enhancement of acute allergic inflammation by indometacin is reversed by prostaglandin E₂: apparent correlation with in vivo modulation of mediator release. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1988; 85: 2315-2319.
72. Pierzchalska M, Szabo Z, Sanak M, Soja J, Szczeklik A: Deficient prostaglandin E₂ production by bronchial fibroblasts of asthmatic patients with special reference to aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 1041-1048.
73. Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, Sawyer N, Nguyen T, Im DS, Stocco R, Bellefeuille JN, Abramovitz M, Cheng R, Williams DL Jr, Zeng Z, Liu Q, Ma L, Clements MK, Cou-

- lombe N, Liu Y, Austin CP, George SR, O'Neill GP, Metters KM, Lynch KR, Evans JF: Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem*, 2000; 275: 30531-30536.
74. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM, Coulombe N, Abramovitz M, Figueroa DJ, Zeng Z, Connolly BM, Bai C, Austin CP, Chateauneuf A, Stocco R, Greig GM, Kargman S, Hooks SB, Hosfield E, Williams DL Jr, Ford-Hutchinson AW, Caskey CT, Evans JF: Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature*, 1999; 24; 399: 789-793.
75. Nasser SM, Lee TH: Leukotriens and aspirin-sensitive asthma. w: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J, (red.): *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York, Marcel Dekker, 1998, 317-333.
76. Sanak M, Sampson AP: Biosynthesis of cysteinyl-leukotriens in aspirin intolerant asthma. *Clin Exp Allergy*, 1999; 29: 306-313.
77. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen KF, Holgate ST: Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol*, 1997 May-Jul;113(1-3): 355-357.
78. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Black C, Markendorf A, Schmitz-Schumann M, Lee TH: Urinary leukotriene E4 after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146: 1531-1534.
79. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, Lee TH: Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*, 1991; 143: 1025-1029.
80. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE: Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocation

tions with allergen, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics.

Am Rev Respir Dis, 1992; 146: 96-103.

81. Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC, Christie PE, Lee TH: Urinary leukotriene E₄ in bronchial asthma. *Eur Respir J*, 1992; 5: 693-699.
82. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J: Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 1608-1614.
83. Sladek K, Szczeklik A: Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J*, 1993; 6: 391-399.
84. Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, Szczeklik A: Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149: 940-946.
85. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, Serhan CN, Szczeklik A: Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J*, 2000; 16: 44-49.
86. Sanak M: Zmienność genetyczna syntazy leukotrienu C₄ w astmie oskrzelowej. Rozprawa habilitacyjna, Kraków 2001.
87. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Górski P, Barnes PJ: Increased exhaled cysteinyl-leukotriens and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166, 301-306.
88. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A: Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000; 23: 290-296.
89. Nasser MS, Lee TH: Products of 15-lipoxygenase: are they important in asthma? *Clin Exp Allergy*, 2002; 32: 1540-1542.

90. Chavis C, Vachier J, Godard P, Bousquet J, Chanez P: Lipoxins and other arachidonate-derived mediators in bronchial asthma. *Thorax*, 2000; 55: 38-41.
91. Szczeklik A: Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18: 15-20.
92. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A: Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophylic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy*, 1997; 52: 895-900.
93. Hosemann W: Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax*, 2000; 55: 587-590.
94. Sawicki F: Przewlekłe nieswoiste choroby układu oddechowego w Krakowie. PZH, Warszawa 1977.
95. Quaak MJ, Westermann RF, Schouten JA, Hasman A, van Bemmelen JH: Appraisal of computerized medical histories: comparison between computerized and conventional records. *Comput Biomed Res*, 1986; 19: 551-564.
96. Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Ćmiel A, Szczeklik A: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*, 2000; 15, 863-869.
97. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A: Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57, 562-565.
98. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, Picado C, Stevenson DD, Suetsugu S: Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. Rostrum Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin – Induced Asthma. *Allergy*, 2001; 56, 899-911.
99. Naesdal J, Brown K: NSAID-associated adverse effects and acid control aids to prevent them: a review of current treatment options. *Drug Saf*, 2006; 29(2):119-132.

100. Langman MJ: Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug damage to stomach and duodenum. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 1999; 31 Suppl 1: 2-5.
101. Tenenbaum J: The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol*, 1999; 13: 119-122.
102. Peura DA: Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med*, 2004; 117 Suppl 5A: 63S-71S.
103. Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A: Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 164-167.
104. Chafee FH, Settipane GA: Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol*, 1974; 53: 193-199.
105. Settipane GA, Chafee FH, Klein DE: Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol*, 1974; 53: 200-204.
106. Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW: Aspirin intolerance and asthma. A clinical and immunological study. *Ann Intern Med*, 1969; 71: 479-496.
107. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee DJ: The leukotriene – receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J*, 1993; 6: 1018-1026.
108. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, Brutsche M, Zellweger JP, Karrer W, Brandli O: Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy*, 1998; 53: 608-613.
109. Charpin D, Sibbald B, Weeke E, Wuthrich B: Epidemiologic identification of allergic rhinitis. *Allergy*, 1996; 51: 293-298.