

Uniwersytet Jagielloński  
Collegium Medicum  
Wydział Lekarski

Monika Świerczyńska-Krępa

**UDZIAŁ EIKOZANOIDÓW W ROZWOJU  
NIEŻYTU BŁONY ŚLUZOWEJ NOSA**

*Praca doktorska*

Promotor pracy i Kierownik Kliniki Pulmonologii:  
prof. dr hab. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

Pracę wykonano w Klinice Pulmonologii  
II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ  
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Andrzej Szczeklik

Kraków, 2005

# Spis treści

<b>1. Wprowadzenie</b>	<b>3</b>
1.1. Nieżyt błony śluzowej nosa i jego powikłania	3
1.1.1. Typy nieżytów nosa	3
1.1.2. Kluczowe mediatory zapalenia błony śluzowej nosa	4
1.1.2.1. Eikozanoidy	4
1.1.2.2. Tryptaza	8
1.2. Zjawisko nadwrażliwości na aspirynę	9
1.2.1. Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok w przebiegu nadwrażliwości na aspirynę	9
1.2.2. Patomechanizm nadwrażliwości na aspirynę	11
1.2.3. Postępowanie w nadwrażliwości na aspirynę	12
1.3. Niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią	14
1.3.1. Epidemiologia niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią	14
1.3.2. Patomechanizm niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią	14
1.4. Miejsce rynomanometrii i rynometrii akustycznej w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę	17
1.4.1. Przednia aktywna rynomanometria	17
1.4.2. Rynometria akustyczna	17
<b>2. Założenia i cele pracy</b>	<b>19</b>
2.1. Uzasadnienie przeprowadzenia pracy doktorskiej	19
2.2. Cele pracy	20
<b>3. Metody badania</b>	<b>21</b>
3.1. Grupy chorych	21
3.2. Schemat przeprowadzenia badania	22
3.2.1. Badania wyjściowe	22
3.2.2. Metodyka doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną	24
3.3. Analiza statystyczna	27
<b>4. Wyniki badania</b>	<b>28</b>
4.1. Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną w badanych grupach	28
4.2. Porównanie grup AIAR, ANN, NARES i osób zdrowych	31
4.2.1. Wyjściowa ocena kliniczna chorych i wyniki badań dodatkowych	31
4.2.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną	31
4.3. Porównanie chorych z AIAR wykazujących różne typy odpowiedzi na aspirynę (BNR i NR)	39
4.3.1. Wyjściowa ocena kliniczna chorych i wyniki badań dodatkowych	39

4.3.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną	40
4.4. Porównanie grup ANN (+) i ANN (-)	44
4.4.1. Wyjściowa kliniczna ocena chorych i wyniki badań dodatkowych	44
4.4.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną	45
4.2.3. Badania kontrolne chorych na ANN (+) bez reakcji klinicznej na aspirynę	49
4.5. Porównanie chorych na ANN (-) i NARES	52
<b>5. Dyskusja</b>	<b>53</b>
<b>6. Wnioski</b>	<b>65</b>
<b>7. Załączniki</b>	<b>66</b>
7.1. Załącznik 1	67
- 1 -	
<i>Wyjściowe parametry rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii</i>	
7.2. Załącznik 2	70
<i>Parametry rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii po próbie prowokacyjnej z aspiryną</i>	
7.3. Załącznik 3	71
<i>Wpływ współistnienia astmy oskrzelowej i polipów nosa na wyjściowe poziomy badanych mediatorów</i>	
7.4. Załącznik 4	72
<i>Charakterystyka poszczególnych chorych na ANN (+)</i>	
<b>8. Streszczenie</b>	<b>73</b>
<b>9. Piśmiennictwo</b>	<b>78</b>

# 1. Wprowadzenie

## 1.1. Nieżyt błony śluzowej nosa i jego powikłania

### 1.1.1. Typy nieżytów nosa

Nieżyt błony śluzowej nosa należy do najczęstszych chorób (1-3). Pomimo iż jego objawy, takie jak wydzielina, kichanie, blokada i świąd nosa są podobne niezależnie od wywołującej je przyczyny, istnieje wiele klasyfikacji chorób nosa.

W starszych opracowaniach choroby nosa dzielono na zależne od m.in. wpływu czynników rozwojowych (wrodzone i nabyte), anatomicznych (zewnątrzne i wewnętrzne) oraz czynnościowych (związane z zaburzeniami węchu, drożności nosa oraz oczyszczaniem i nawilżaniem powietrza) (4, 5). Nowsze klasyfikacje uwzględniły stan błony śluzowej nosa (nieżyty zapalne, niezapalne i strukturalne oraz alergiczne i niealergiczne). Szczególne miejsce zajmuje w nich podział cytologiczny (obraz prawidłowy, eozynofilowy, neutrofilowy, inny). Aktualny, zapewne nie ostatni, podział nieżytów nosa przedstawiono w tab. 1 (1). Te wielorakie podziały obrazują różnorodność mechanizmów zaangażowanych w procesy zapalne w górnych drogach oddechowych (3).

Ostatnio opublikowano raport dotyczący obecnego stanu wiedzy na temat alergicznego nieżytu nosa (ANN) (1). Podkreślono w nim związek ANN z astmą oskrzelową i przewlekłym zapaleniem zatok, co pociąga za sobą wymierne koszty ekonomiczne i społeczne (6). W populacji amerykańskiej zapalenie zatok jest najczęstszą chorobą przewlekłą (14%) i stanowi główną przyczynę wizyt ambulatoryjnych (7). U około 20% chorych na nieżyt nosa rozwijają się polipy nosa (8). Badania nad czynnikami zaostrzającymi i możliwościami terapeutycznymi w nieżytach nosa są zatem pośrednią analizą ich odmiennych narządowo konsekwencji - także astmy oskrzelowej (9-17).

Podobieństwa patologii górnych i dolnych dróg oddechowych zdaniem niektórych autorów upoważniają do traktowania ich jako jednej choroby, co odzwierciedlają terminy „*the chronic allergic respiratory syndrome*” (2), „*united airway disease*” (18) czy „*allergic rhinobronchitis*” (19). Nieżyt nosa współistnieje z astmą atopową w prawie 95% przypadków, a nieatopową - w około 70% (20). Ryzyko rozwoju astmy oskrzelowej u chorych na nieżyt nosa wynosi 2,59 (95% CI; 1,54-4,34), a u tych ze współistniejącym zapaleniem zatok - 6,28 (95% CI; 4,01-9,82) (21). Częstość występowania alergii u chorych na przewlekłe zapalenie zatok waha się od 40 do 80% (22). W jednym ze starszych, często cytowanych badań, polipy nosa występują u 5% chorych na astmę atopową, 13% - na astmę nieatopową i 36% - na astmę aspirynową (8). Polipy nosa są

obecnie rozpoznawane jeszcze częściej dzięki nowoczesnym badaniom diagnostycznym, takim jak m. in. tomografia komputerowa zatok (23-25).

Zwraca uwagę fakt, iż innym, nierzadkim typom nieżytów nosa poświęcono w badaniach naukowych mniej uwagi, zwłaszcza w zestawieniu z nieżytem atopowym. Przykładem są nieżyty nosa określane jako „eozynofilowe”: niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (z ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES*) oraz - w mniejszym stopniu - aspirynowy nieżyt nosa (1, 26, 27).

### Typ nieżytu nosa

<b>Infekcyjny</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• bakteryjny</li><li>• wirusowy</li><li>• inne czynniki zakaźne</li></ul>
<b>Alergiczny</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• okresowy</li><li>• przewlekły</li></ul>
<b>Zawodowy (alergiczny i niealergiczny)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• okresowy</li><li>• przewlekły</li></ul>
<b>Wywołany przez leki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• kwas acetylosalicylowy</li><li>• inne leki</li></ul>
<b>Hormonalny</b>	
<b>Spowodowany przez inne przyczyny</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NARES</li><li>• czynniki drażniące</li><li>• czynniki pokarmowe</li><li>• czynniki emocjonalne</li><li>• zanikowy nieżyt nosa</li><li>• spowodowany refluksiem żołądkowo-przełykowym</li></ul>
<b>Idiopatyczny</b>	

Tabela 1. Podział nieżytów nosa według raportu ARIA (1)

## 1.1.2. Kluczowe mediatory zapalenia błony śluzowej nosa

### 1.1.2.1. Eikozanoidy

Wymienione powyżej objawy kliniczne nieżytu nosa są pochodną wielu złożonych zjawisk, takich jak nieswoista i swoista nadreaktywność błony śluzowej nosa, zaburzenie regulacji czynności gruczołów, naczyń oraz unerwienia jamy nosowej i wreszcie przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa (1).

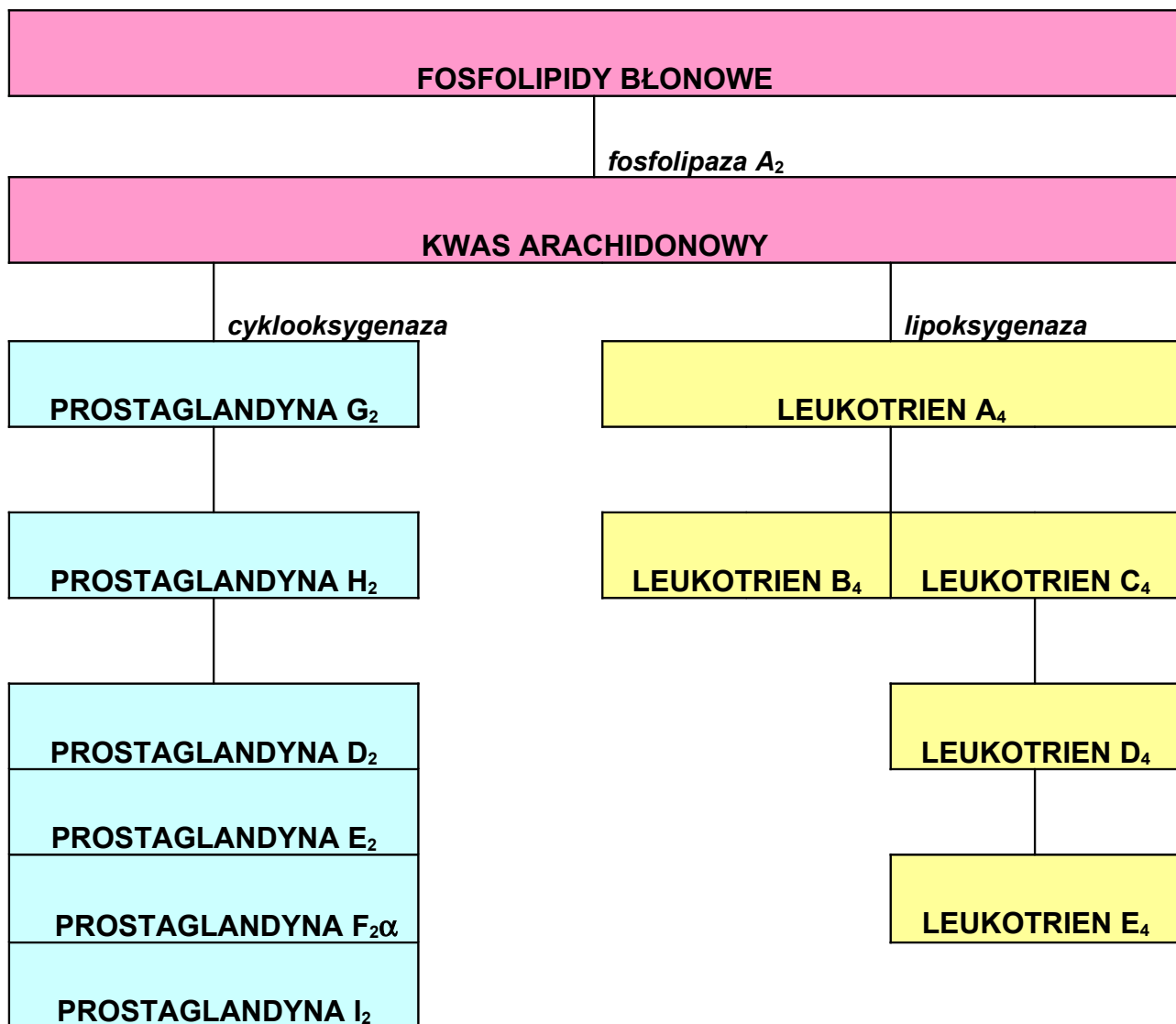
Jednymi z najistotniejszych, aczkolwiek nie jedynymi mediatorami tego zapalenia, są prostaglandyny (PG) i leukotrieny cysteinylowe (cys-LTs) - metabolity kwasu arachidonowego (AA) (28-31). Rolę tych eikozanoidów wykazano w alergicznym i niealergicznym nieżycie nosa, polipach nosa oraz astmie atopowej, nieatopowej, wysiłkowej i aspirynowej (12, 13, 32-37) (tab. 2, tab. 3).

Istnieją dwie główne drogi metabolizmu AA po uwolnieniu z fosfolipidów błony komórkowej przez fosfolipazę A2: peroksydacja enzymatyczna, prowadząca do powstania eikozanoidów dzięki działaniu cyklooksygenaz (COX), lipoksygenaz (LO) (rys. 1) i enzymów grupy cytochromu P450 oraz peroksydacja nieenzymatyczna, związana z działaniem wolnych rodników, w wyniku której powstają izoeikozanoidy.

### **Szlaki cyklooksygenazowe**

Na szlaku cyklooksygenacji dochodzi do powstania prostanoidów (rys. 1) (28-30). Nie są one magazynowane w komórkach, lecz syntetyzowane *de novo* w odpowiedzi na różne bodźce o charakterze swoistym (np. alergen, aspiryna) bądź nieswoistym (np. uraz mechaniczny) (29). Komórki różnią się enzymami potrzebnymi do syntezy określonych PG, np. płytki zawierają głównie syntazę tromboksanu, komórki śródbłonna - syntazę prostacykliny, a komórki tłuszczne - syntazę PGD<sub>2</sub> (29). Prostaglandyny wywierają swe działanie poprzez szereg receptorów: DP1, DP2 wiążą PGD<sub>2</sub>, a EP1-EP4 - PGE<sub>2</sub> (29). PGF<sub>2</sub> łączy się z receptorem FP, PGI<sub>2</sub>- z IP, a TXA<sub>2</sub>- z Tα i TPβ (29). Najważniejsze działania PG w nieżycie błony śluzowej nosa i astmie oskrzelowej podsumowano w tab. 2.

Rozróżnia się dwie główne izoformy COX: konstytutywną COX-1 oraz indukowaną bodźcami zapalnymi COX-2 (28, 38, 43). COX-1, mieszcząca się w błonach siateczki śródplazmatycznej, bierze udział w procesach regulacji równowagi jonowej, cytoprotekcji błony śluzowej żołądka i agregacji płytek. Jej aktywność hamowana jest przez aspirynę, lecz nie deksametazon. Zadaniem COX-2, zlokalizowanej na błonie jądrowej, jest regulacja stanu zapalnego, hemostazy, angiogenezy, reprodukcji i karcynogenezy (43). COX-2 ulega indukcji po stymulacji m in. lipopolisacharydem bakteryjnym, czynnikami wzrostowymi, cytokinami czy tlenkiem azotu, a zahamowaniu pod wpływem zarówno aspiryny, jak i deksametazonu (42). Obecność obu izoform COX wykazano w błonie śluzowej chorych na nieżyt nosa (44, 45) i na astmę oskrzelową (46, 47). Nie wykazano wpływu atopii (44) czy współistniejącego zapalenia zatok (45) na relacje izoform COX w błonie śluzowej nosa u chorych na nieżyt nosa, nie są jednak wykluczone ich zaburzenia w nadwrażliwości na aspirynę (48).



Rys. 1. Główne szlaki metaboliczne kwasu arachidonowego

## Szlaki lipoksygenazowe

Istnieją 3 główne izoformy LO: 5-LO, 12-LO i 15-LO. W komórce są obecne w cytozolu, a po aktywacji wiążą się z błoną jądrową. Dzięki ich aktywności AA katalizowany jest do monohydroksykwasów eikozatetraenowych (HETE), dihydroksykwasów eikozatetraenowych (di-HETE), leukotrienów oraz lipoksyn.

Najważniejszą rolę w alergicznym nieżycie nosa, polipach nosa oraz astmie atopowej, wysiłkowej, zawodowej i aspirynowej odgrywają produkty 5-LO (rys. 1, tab. 2) i 15-LO (51-54). Obecność 5-LO wykryto w neutrofilach, eozynofilach, monocytach, makrofagach, komórkach tłuszczowych i bazofilach. Leukotrieny powstające przez przyłączenie glutationu noszą nazwę leukotrienów cysteinylowych (cys-LTs).

Cys-LTs powodują wzrost przepuszczalności naczyń i wydzielania śluzu, co skutkuje obrzękiem błony śluzowej dróg oddechowych. Nie stwierdzono natomiast, by związki te powodowały kichanie i świąd nosa (52). Wykazano, że cys-LTs mogą powodować aktywację fibroblastów, co może mieć znaczenie w patogenezie remodelingu oskrzeli i polipów nosa (54).

Podobnie jak prostanoidy, także leukotrieny wywierają swe działania poprzez swoje receptory (28).  $LTB_4$  łączy się z receptorem B-LT1 zlokalizowanym na leukocytach oraz niedawno odkrytym B-LT2. Receptorami cys-LTs: są cysLT1 umiejscowiony w mięśniach gładkich dróg oddechowych i komórkach śródbłona naczyniowego oraz cysLT2 obecny m. in. w żyłach płucnych. Leki przeciwleukotrienowe, zafirlukast i montelukast, wykorzystywane są w terapii astmy oraz aspirynowych i alergicznych nieżytów nosa (55-58).

Inne produkty szlaków lipoksygenazowych, lipoksyny, cechują się działaniem przeciwzapalnym. Wykazano obniżenie ich syntezy w niektórych typach astmy oskrzelowej i nieżytu nosa (59). Funkcja HETE i di-HETE jest mniej poznana (60).



Eikozanoid	Wpływ na naczynia	Wpływ na mięśnie gładkie	Wpływ na komórki i mediatory
LTB <sub>4</sub>		znaczenie w patogenezie przewlekłego nieżytu oskrzeli, mukowiscydozie	↑ chemotaksji, agregacji, adhezji i aktywacji neutrofilii ↑ syntezy IL-5 przez limf. T ↑ syntezy IL-6 przez monocyty
LTC <sub>4</sub>	↑ skurczu ściany naczyń	↑ skurczu (1000 razy silniej od histaminy i PGF <sub>2α</sub> )	
LTD <sub>4</sub>	↑ przepuszczalności naczyń ↑ blokady nosa (działanie silniejsze od histaminy)	↑ skurczu (szybciej od LTC <sub>4</sub> )	↑ chemotaksji eozynofili ↑ wydzielania tachykinin ↑ wydzielania tenascyny ↑ aktywacji bazofili i komórek dendrytycznych
LTE <sub>4</sub>		↑ skurczu po inhalacji długotrwały wzrost nadreaktywności nieswoistej	↑ chemotaksji eozynofile
PGD <sub>2</sub>	↑ przepuszczalności naczyń ↑ blokady nosa po bezpośredniej inhalacji donosowej	↑ skurczu (10-32 razy silniej od histaminy)	↑ chemokinezy neutrofilii i eozynofili
PGF <sub>2α</sub>		↑ skurczu (3,5 razy słabiej od PGD <sub>2</sub> )	
PGE <sub>2</sub>	↑ rozszerzenia naczyń ↑ obrzęku błony śluzowej nosa	↑ rozkurczu oskrzeli kaszel i duszność po bezpośredniej inhalacji dooskrzelowej	↓ proliferacji mięśni gładkich ↓ wydzielania mediatorów eozynofili, komórek tucznych, monocytów i neutrofilii ↑ różnicowania i aktywacji limfocytów Th2 ↓ wydzielania acetylocholinyl i tachykininy ↓ syntezy cys-LTs

Tabela 2. Udział niektórych eikozanoidów w patogenezie zapalenia błony śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych (29, 31, 33, 35, 49, 50, 51-54)

### 1.1.2.2. Tryptaza

Kluczowym mediatorem wydzielanym przez komórki tuczne, obok PGD<sub>2</sub>, jest tryptaza (61-65).

Tryptazy stanowią rodzinę podobnych do tripsyny proteaz serynowych, kodowanych przez co najmniej trzy oddzielne geny (65). Mediatory te są magazynowane w komórkach tucznych i uwalniane jednocześnie z histaminą i chymazą w procesie degranulacji. Za regulację ich aktywności odpowiada m.in. heparyna. Forma aktywna jest tetramerem; po dysocjacji rozpada się na nieaktywne monomery. Postać tetrameru sprawia, iż tryptaza pozostaje w tkankach wywierając długotrwałe swe działanie.

Tryptaza działa pośrednio jako neuropeptydaza aktywująca zymogen i inne proteazy oraz bezpośrednio aktywując komórki zapalne (65). Jest ona jednym z

podstawowych mediatorów wczesnej i prawdopodobnie także późnej reakcji alergicznej uczestnicząc w pojawianiu się takich objawów klinicznych jak obrzęk błony śluzowej, kichanie, blokada nosa oraz sekrecja wydzieliny (63, 64). Bierze udział w generacji kinin nasilających nadreaktywność błony śluzowej nosa, jej obrzęk i uczucie bólu. Reguluje wydzielanie mediatorów przez komórki tuczne, pośrednicząc wtórnie w akumulacji eozynofili i neutrofilii (62, 63). Tryptaza pełni istotną rolę także w patogenezie astmy oskrzelowej (61, 62, 65). Rozkłada bronchodylatorycznie działający wazodylatoryjny peptyd jelitowy, przez co wzmaga zapalenie neurogenne. Bierze ponadto udział w remodelingu oskrzeli, nasilając nieswoistą nadreaktywność oskrzeli, rozrost komórek mięśni gładkich i fibroblastów oraz syntezę kolagenu.

## **1.2. Zjawisko nadwrażliwości na aspirynę**

Zażycie aspiryny lub innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSLPZ) wyzwała napad duszności i/lub objawy ze strony innych narządów, najczęściej jamy nosowej (wodnisty wyciek z nosa, blokada nosa, kichanie, świąd nosa), oczu (nastrzyknięcie naczyń spojówek oczu), skóry (zaczerwienienie i świąd skóry twarzy i tułowia, pokrzywka) u co dziesiątego chorego na astmę (66, 67). Reakcje ze strony układu oddechowego zaliczono do tzw. bronchospastycznego typu nadwrażliwości (typ A) (68, 69). NSLPZ mogą wywoływać również objawy ze strony skóry (pokrzywka i obrzęk naczyniowo-ruchowy) (typ B). U pojedynczych chorych opisywano wystąpienie zespołu Stevensa i Johnsona czy rumienia wielopostaciowego (typ C) (69).

Typ bronchospastyczny nadwrażliwości na aspirynę nazwano astmą aspirynową (z ang. *aspirin-induced asthma, AIA*, z franc. *l'asthme à l'aspirine*) (32, 70-71). Istotną cechą zespołu jest współistnienie przewlekłego zapalenia nosa i zatok, co odzwierciedlają kolejne terminy: „triada aspirynowa” (66), „choroba dróg oddechowych zaostrzająca się pod wpływem aspiryny” (z ang. *ASA-exacerbated respiratory disease, AERD*) (70), czy wreszcie astma i nieżyt nosa z nadwrażliwością na aspirynę (z ang. *aspirin-induced asthma and rhinitis, AIAR*) (72).

### **1.2.1. Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok w przebiegu nadwrażliwości na aspirynę**

Dokładne dane dotyczące częstości występowania nadwrażliwości na aspirynę u chorych na izolowany nieżyt błony śluzowej nosa nie są znane. Blisko 20-25% chorych neguje zażywanie NSLPZ, więc ustalenie, czy są na nie nadwrażliwi jest trudne (73).

Częstość reakcji po NSLPZ w populacji ogólnej waha się od 0,6 do 2,5%, natomiast w grupach chorych na astmę oskrzelową - od 4,3 do 11% (73-75). Niektórzy autorzy

sugerują, iż około 40% chorych na polipy nosa jest nadwrażliwych na aspirynę (76). Obecność polipów nosa jest niezależnym predyktorem ryzyka rozwoju AIAR (73).

W ocenie rzeczywistej częstości AIAR zawsze powinny być stosowane próby prowokacyjne z aspiryną oceniające także objawy ze strony górnych dróg oddechowych. Jest bowiem możliwe, że część chorych, zwłaszcza w początkowym okresie choroby, reaguje na NSLPZ jedynie objawami ze strony nosa, które nie są rozpoznawane (27, 77, 78). W metaanalizie z 2004 roku dotyczącej częstości występowania AIAR zwrócono uwagę, iż chorzy często nie są świadomi objawów niepożądanych po NSLPZ (79). Doustne próby prowokacyjne z aspiryną wykazały obecność nadwrażliwości na aspirynę u 21% osób dorosłych, z których jedynie 3% zgłaszało dodatni wywiad w kierunku AIAR (w przypadku dzieci odpowiednio 5 i 2%) (79).

Około 55-70% chorych z nadwrażliwością na aspirynę stanowią kobiety pomiędzy 30. a 40. rokiem życia (24, 78). Początkowym objawem AIAR jest uporczywy nieżyt błony śluzowej nosa. Niegdyś uważano, iż ma on charakter niealergicznego i odpowiada być może NARES (80). Nowsze badania wykazują atopię u około 30% chorych na AIAR (81-83).

Po około 2-3 latach trwania choroby dochodzi do rozwoju zapalenia zatok, polipów nosa i astmy oskrzelowej, a następnie ujawnienia się nadwrażliwości na aspirynę.

W porównaniu z częstością polipów w populacji ogólnej, wynoszącej około 4%, częstość polipów nosa w AIAR jest uderzająco wysoka (36-99%) (8, 24). Są one zazwyczaj mnogie, i doprowadzają do wtórnych zmian gęstości tkanki kostnej. Liczba epizodów zaostrzeń zapalenia zatok wynosi średnio 5,5 rocznie (24). Prawdopodobnie czynniki zakaźne są nie tylko pochodzenia bakteryjnego. Ostatnio opisane alergiczne grzybicze zapalenie zatok i zespół eozynofilowego, mucynowego zapalenia zatok częściej występowały u chorych z triadą aspirynową (odpowiednio 13% i 54%) (86, 87). Wskazywano także na rolę superantygenów gronkowca złocistego w rozwoju zapalenia zatok w AIAR (88).

Podstawowym kryterium rozpoznania nadwrażliwości na aspirynę jest dodatni wynik próby prowokacyjnej ze wzrastającymi, niewielkimi dawkami aspiryny podawanymi doustnie, wziewnie, donosowo lub dożylnie (89-93). Największą czułością i swoistością odznacza się próba doustna, odzwierciedlająca ponadto naturalną drogę ekspozycji. Przydatność testów *in vitro* nie została ostatecznie potwierdzona (32, 94, 95). Pomiar eikozanoidów w kondensacie powietrza wydechowego (96) lub w indukowanej plwocinie (97) wydają się być natomiast interesującym narzędziem badawczym z racji braku inwazyjności.

### 1.2.2. Patomechanizm nadwrażliwości na aspirynę

AIAR pojawia się zazwyczaj u osób dorosłych, co sugeruje modulujący wpływ czynników środowiskowych (98), być może zakażeń wirusowych wyzwalających zaburzenia regulacji odpowiedzi immunologicznej (99). Obecności zaburzeń genetycznych, prawdopodobnie kilku i o różnym stopniu nasilenia, nie można wykluczyć, czego potwierdzeniem może być wykazanie nadmiernej ekspresji syntazy LTC<sub>4</sub> (100), prawdopodobnie związanej z polimorfizmem genu syntazy LTC<sub>4</sub> (101), nasilonej ekspresji receptorów cysLT1 na leukocytach obecnych w błonie śluzowej nosa (102), polimorfizmu COX-2 (103) czy też wykrycie u części chorych nieprawidłowości genów związanych z układem HLA (104).

Zasadniczym, przyczynowym mechanizmem AIAR jest zahamowanie przez aspirynę i inne NSLPZ COX-1, co prawdopodobnie pociąga za sobą zmniejszenie syntezy PGE<sub>2</sub> i odblokowanie niekontrolowanej produkcji cys-LTs (32, 105-128) (tab. 3). Zmniejszona ilość przeciwzapalnie działającej PGE<sub>2</sub> może prowadzić wtórnie do nadmiernego uwalniania mediatorów z komórek tucznych, co mogłoby tłumaczyć paradoksalny wzrost metabolitów PGD<sub>2</sub> (np. 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub>) i tryptazy u niektórych chorych na AIAR (32, 118, 129, 130-133) (tab. 3).

Typową cechą AIAR jest zwiększone wydzielanie cys-LTs w spoczynku i po aspirynie (tab. 3). Nadprodukcja cys-LTs współistnieje z nadmierną reaktywnością oskrzeli na inhalację tych związków (131) oraz upośledzeniem zdolności wytwarzania lipoksyn i 15-epi-lipoksyn, czynnościowych antagonistów cys-LTs (59).

Ekspresję syntazy LTC<sub>4</sub> wykazano zarówno w komórkach tucznych (134), jak i w eozynofilach (100, 135). Nasilone nacieki eozynofilowe błony śluzowej nosa i oskrzeli oraz eozynofilia krwi typowe dla AIAR są prawdopodobnie wynikiem wielopoziomowych zaburzeń metabolizmu tych komórek: nasilenia ich produkcji i aktywacji (wpływ GM-CSF, IL-3, IL-5 i eotaksyny), chemotaksji (wpływ IL-5, cys-LTs), adhezji (wpływ VCAM-1) oraz osłabienia apoptozy (136-141).

Odmienne wydzielanie eikozanoidów u chorych na AIAR dotyczy także innych komórek: spadek wydzielania PGE<sub>2</sub> wykazano w nabłonku błony śluzowej nosa (107), fibroblastach oskrzeli (142) oraz leukocytach krwi obwodowej (94), natomiast wzrost produkcji cys-LTs - w płytkach krwi (143).

Nowsze badania sugerują udział dodatkowych czynników w rozwoju AIAR, np. zaburzeń regulacji tlenu azotu czy NF- $\kappa$ B (144, 145).

Nieprawidłowości odpowiedzi immunologicznej w nadwrażliwości na aspirynę są zatem wielopoziomowe i dotyczą szeregu komórek i mediatorów. Być może istnieje kilka różnych fenotypowo postaci klinicznych, co znajduje swe odzwierciedlenie w określonej

mozaice zaburzeń wydzielania poszczególnych eikozanoidów. Ocena przemian tych związków u danego chorego być może pozwoliłaby na określenie zaawansowania AIAR i ewentualnej odpowiedzi na farmakoterapię lub desensytyzację aspiryną (146, 147).

### **1.2.3. Postępowanie w nadwrażliwości na aspirynę**

W profilaktyce zaostrzeń AIAR podstawową rolę spełnia unikanie NSLPZ hamujących COX-1 (32, 57, 148). Wykazano, iż zażycie selektywnych inhibitorów COX-2 nie powoduje zazwyczaj skurczu oskrzeli u chorych nadwrażliwych na aspirynę (105, 106, 149, 150), ale z racji działań ubocznych na układ krążenia koksyby nie stanowią już bezpiecznej alternatywy terapeutycznej dla chorych na AIAR.

Przewlekłe zapalenie zatok współistniejące z nadwrażliwością na aspirynę wyróżnia się wysokim odsetkiem nawrotów polipów nosa (32, 151, 152). Chorzy na AIAR mają najwyższą liczbę polipektomii w porównaniu z innymi chorymi na polipy nosa (151-155), co przemawia za niską skutecznością tych zabiegów. Obecnie uważa się, iż chorzy tacy powinni być poddawani etmoidektomii. Wykazano korzystny wpływ doustnej lub donosowej desensytyzacji aspiryną (32, 146, 147, 156, 157) oraz leków antyleukotrienowych na objawy ze strony nosa w AIAR (158-169).

Typ testu	Leukotrieny	Prostaglandyny	Inne mediatory	Komórki zapalne
donosowy	↑ poziomu cys-LTs w popłuczynach z jamy nosowej	↓ poziomu PGE <sub>2</sub> w popłuczynach z jamy nosowej brak wpływu na średnie stężenie PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2</sub> α	↑ poziomu ECP, tryptazy w popłuczynach nosa	↑ liczby eozynofili w popłuczynach z jamy nosowej
dooskrzelowy	↑ poziomu cys-LTs w BAL	↓ poziomu PGE <sub>2</sub> w BAL ↑ poziomu PGD <sub>2</sub> , 9α,11β-PGF <sub>2</sub> w BAL	↑ poziomu IL-5 ↑ poziomu histaminy w BAL brak zmian poziomu tryptazy i ECP w BAL	↓ liczby komórek tucznych (tryptaza+) gdzie ↑ liczby eozynofili (EG+) w biopsatach oskrzeli ↑ liczby eozynofili
wziewny	↑ poziomu LTE <sub>4</sub> w moczu ↑ poziomu cys-LTs w BAL	↑ poziomu 9α 11β-PGF <sub>2</sub> w moczu ↓ poziomu PGE <sub>2</sub> brak wpływu na średnie stężenie PGD <sub>2</sub> i PGF <sub>2</sub> α w BAL	brak wzrostu poziomu tryptazy	↑ liczby eozynofili w BAL u niektórych chorych
doustny	↑ poziomu LTE <sub>4</sub> w moczu ↑ poziomu LTC <sub>4</sub> w popłuczynach z jamy nosowej	↑ poziomu PGD <sub>2</sub> i histaminy we krwi u chorych z mastocytozą ↑ poziomu 9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu i moczu ↑ poziomu PGD <sub>2</sub> w popłuczynach z jamy nosowej ↓ poziomu PGE <sub>2</sub> w popłuczynach z jamy nosowej	↑ poziomu histaminy i tryptazy w popłuczynach z jamy nosowej ↑ poziomu ECP ↑ poziomu histaminy i tryptazy w surowicy	↓ liczby eozynofili krwi obwodowej

Tabela 3. Badania nad metabolizmem eikozanoidów w różnych typach testów prowokacyjnych z aspiryną (105-128)



## **1.3. Niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią**

### **1.3.1. Epidemiologia niealergicznego nieżyty nosa z eozynofilią**

Zespół niealergicznego nieżyty błony śluzowej nosa z eozynofilią (z ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES*) charakteryzuje się całorocznymi objawami ze strony nosa (wodnisty wyciek, upośledzona drożność nosa, napadowe kichanie i świąd nosogardzieli), ujemnym wywiadem i wynikami badań dodatkowych w kierunku alergii oraz wysoką eozynofilią błony śluzowej nosa (22, 170). U niektórych chorych stwierdza się eozynofilię krwi (171).

NARES stanowi około 15% przypadków nieżyty nosa u osób dorosłych, a 5% - u dzieci (170, 172). Częściej występuje u kobiet, a pojawia się zazwyczaj pomiędzy 30. a 40. rokiem życia. Część chorych zgłasza dodatni wywiad rodzinny w kierunku nieżyty czy polipów nosa oraz astmy oskrzelowej (173).

### **1.3.2. Patomechanizm niealergicznego nieżyty nosa z eozynofilią**

Zdaniem Jacobsa i wsp. NARES jest odmianą izolowanego wazomotorycznego nieżyty błony śluzowej nosa (170). W kryteriach rozpoznania choroby autorzy ci wykluczają współistnienie z NARES astmy oskrzelowej, polipów nosa czy nadwrażliwości na aspirynę (170). Mullarkey i wsp. stwierdzili jednak polipy nosa aż u około 30% chorych z NARES (22). Jak dotąd jednak, pomimo iż podkreśla się obecność mikropolipowatości we wczesnych etapach NARES (174), przeprowadzono tylko jedno badanie porównawcze zmian w tomografii zatok u chorych na alergicznego i niealergicznego typu nieżyty nosa (175). Ponadto u prawie 46% chorych z NARES wykryto obecność nieswoistej nadreaktywności oskrzeli (176).

Jak dotąd pojawiło się niewiele badań dotyczących etiopatogenezy NARES. Tymczasem warto zaznaczyć, że częstość niealergicznego nieżyty nosa, w skład którego zapewne wchodzi wiele przypadków nierozpoznanego NARES, waha się od 17 do 52% ogółu nieżyty nosa (177, 178). Istnieje co najmniej kilka przyczyn, z powodu których badania nad NARES są tak mało rozpowszechnione (3, 178).

Najistotniejsza z nich to prawdopodobnie zbyt rzadkie rozpoznawanie tego typu nieżyty, związane głównie z pomijaniem w codziennej praktyce badania cytologii błony śluzowej nosa, pomimo braku inwazyjności, prostoty i relatywnie niskich kosztów tego badania (173, 179, 180, 181). Warto zauważyć, że zdania autorów różnią się jednak w tak kluczowej kwestii, jak diagnostyczny dla NARES odsetek eozynofilii w błonie śluzowej jamy nosowej (waha się on w różnych publikacjach od 5% do 25%) czy metoda jego oceny (22, 170-174).



Konsekwencją braku zróżnicowania chorych na nieżyt niealergiczny na tych z NARES, nieżytem idiopatycznym czy AIAR jest to, iż do tej pory nie ustalono roli nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa w rozwoju NARES (182, 184, 185-187). Tymczasem w połowie przypadków objawy NARES są wyzwalane przez zmianę pogody, silne zapachy lub inne nieswoiste czynniki (22). Sugerowano, że nacieki eozynofili w błonie śluzowej nosa u takich chorych może mieć tło neurogenne związane z zaburzeniem regulacji układu współczulnego (174). Eozynofile wykazują bezpośrednie IgE-niezależne działanie uszkodzające na nabłonek i podrażniające na włókna nerwowe (182, 183).

Ponadto z założenia rozpoznanie NARES wymaga starannego wykluczenia atopii. Niektórzy chorzy mogą być uczuleni na alergenów nie ujęte w testach (np. zawodowe), a czułość całkowitego poziomu IgE jest niska. Wykazano zjawisko miejscowej produkcji IgE w błonie śluzowej nosa, pomimo braku tych IgE we krwi, co zdaniem niektórych autorów, miałyby świadczyć o obecności atopii (tzw. „entopia”) (188-192). Rola IgE obecnej wyłącznie w danym odcinku dróg oddechowych jest jednak niejasna (193, 194). Należy zauważyć, że eozynofilia błony śluzowej nosa jest cechą nie tylko schorzeń atopowych, lecz i nieatopowych, takich jak triada aspirynowa, polipy nosa, grzybica zatok czy układowe zapalenia naczyń. W ostatnim czasie zwraca się coraz większą uwagę na niezależną od IgE autokrynną perpetuację zapalenia eozynofilowego, związaną m.in. z wpływem IL-5 i osłabieniem apoptozy (14, 195-198). Tymczasem w kryteriach rozpoznania NARES uwzględniono jedynie brak obecności atopii. Wydaje się, iż NARES jest grupą heterogennych schorzeń, których wspólnym mianownikiem jest obecność nacieków eozynofilowych błony śluzowej nosa w odpowiedzi na różnorodne bodźce. Być może zatem rozpoznanie NARES powinno być wstępem do dokładniejszej diagnostyki.

Istnieją jedynie pojedyncze badania dotyczące leczenia NARES. Podkreśla się wysoką skuteczność kortykosteroidów donosowych (199-201). Leki przeciwhistaminowe i kromony mają mniejsze znaczenie w terapii tego typu nieżyty (201, 202).

Z całą pewnością dogodniej jest badać atopowy czy aspirynowy nieżyt nosa, których modele, w odróżnieniu od NARES, można odtworzyć w warunkach eksperymentalnych za pomocą swoistych testów prowokacyjnych (tab. 4). Dopóki czynniki wyzwalające w sposób powtarzalny nacieki eozynofilowe w NARES pozostaną nieznanymi, wszelkie badania nad tym zespołem będą miały charakter opisowy.

Cechy kliniczne nieżyty	Nieżyt nosa z nadwrażliwością na aspirynę	Alergiczny nieżyt nosa	Niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią
Częstość	0,3-0,6% populacji ogólnej 5-21% chorych na astmę	około 20% populacji ogólnej	5-15% chorych na nieżyty nosa
Typowy wiek	chorzy w średnim wieku dzieci - rzadko	dzieci i młodzi dorośli	chorzy w średnim wieku
Objawy ze strony nosa	początkowo wodnista wydzielina, następnie całkowita blokada nosa, anosmia - większość chorych	wodnista wydzielina, kichanie, świąd nosa, częściowa blokada nosa, anosmia - rzadko, w nieżycie sezonowym - objawy ze strony oczu	wodnista wydzielina, napady kichania, świąd nosa, całkowite zatkanie nosa, często anosmia
Czynniki wywołujące objawy kliniczne	aspiryna i inne NSLPZ blokujące COX-1	alergeny	nieznane
Częstość polipów nosa	36-99%	około 5-20%	około 30%
Astma lub nadreaktywność oskrzeli	astma u większości chorych	astma u około 10% chorych często nieswoista nadreaktywność oskrzeli	nieznany odsetek chorych na astmę nadreaktywność oskrzeli u 46% chorych
Dodatni wywiad rodzinny	około 5%	większość chorych	dodatni u niektórych chorych
Czynniki ryzyka	polimorfizm syntazy LTC <sub>4</sub> , COX-2	czynniki genetyczne i środowiskowe (np. ekspozycja na dym papierosowy, zakażenia, zanieczyszczenie powietrza atmosferycznego, inne)	↑ nieswoista nadreaktywność błony śluzowej nosa (?)
Główny patomechanizm	blokada COX-1	reakcja IgE-zależna	nieznany
Najważniejsze komórki zapalne	eozynofile i komórki tuczne	komórki tuczne eozynofile, komórki APC, limfocyty B, T	eozynofile rola innych komórek nieznana
Najważniejsze cytokiny	cytokiny Th1/Th2: IL-5, IL-3, 4, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF $\alpha$	cytokiny Th2-zależne (IL3-5, GM-CSF, IL-13)	nieznany
Zaburzenia eikozanoidów	↑ poziomów cys-LTs, PGD <sub>2</sub> , tryptazy, 15-HPETE ↓ poziomów PGE <sub>2</sub> i lipoksyn	znaczenie cys-LTs i prostaglandyn prawdopodobnie mniejsze niż tryptazy	nieznane
Rozpoznanie	próby prowokacyjne z aspiryną	testy skórne, IgE całkowita i IgE swoiste	cytologia błony śluzowej nosa
Skuteczność terapii			
donosowe kortykosteroidy	++	+++	+++
leki przeciwhistaminowe	+	++	+
kromony	+/-	++	+/-
leki antyleukotrienowe	++	+	brak badań
„odczulanie”	++ (?) (desensytyzacja aspiryną)	+++ (immunoterapia alergenem)	nie istnieje
operacje zatok	+/-	+++	brak badań

Tabela 4. Porównanie kluczowych cech nieżyty nosa z nadwrażliwością na aspirynę (26, 32, 36, 37, 73-76, 78, 90, 98), alergicznego nieżyty nosa (1) i niealergicznego nieżyty nosa z eozynofilią (22, 80, 170-174, 176, 199-202)

+++ bardzo dobra skuteczność, ++ dobra skuteczność, + umiarkowana skuteczność, +/- niska skuteczność

## **1.4. Miejsce rynomanometrii i rynometrii akustycznej w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę**

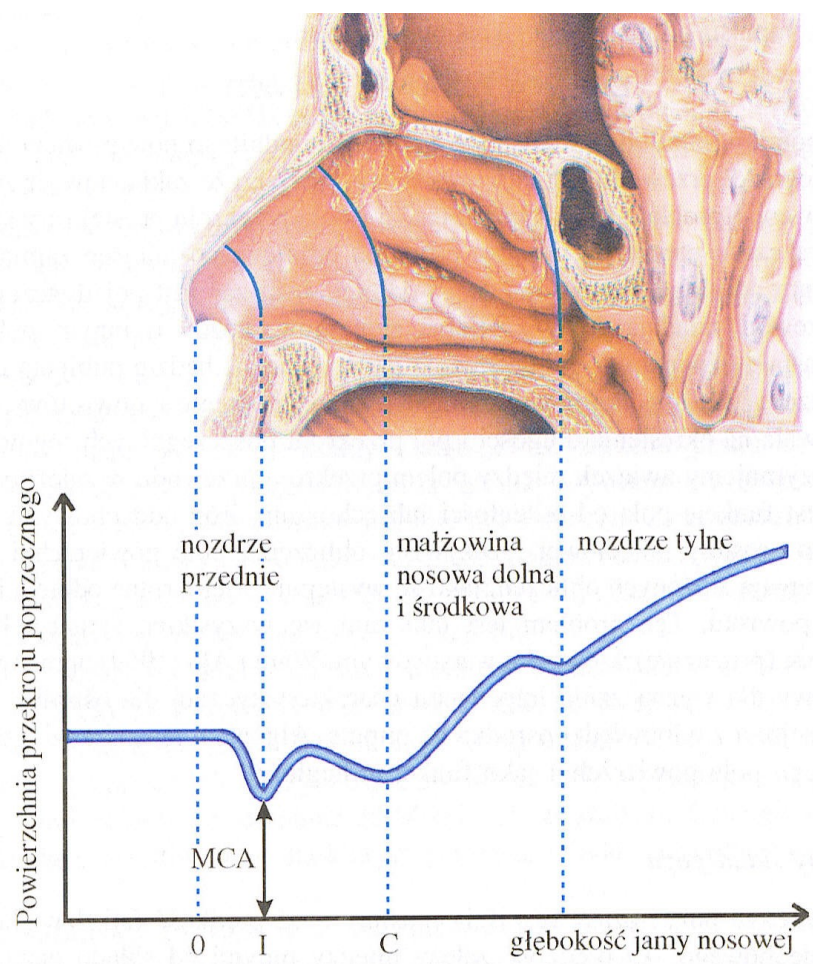
### **1.4.1. Przednia aktywna rynomanometria**

Rynomanometria, dzięki której oznaczyć można opór dla przepływu powietrza przez nozdrza, dzieli się na pasywną i czynną oraz przednią i tylną (203, 204). W trakcie rynomanometrii aktywnej przedniej pomiary są wykonywane w trakcie spontanicznego przepływu powietrza, osobno dla każdego z nozdrzy. Metodę tę zastosowano także w ocenie donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną (205). Za kryterium dodatniej odpowiedzi przyjęto spadek przepływu wdechowego przez jedno z nozdrzy o ponad 40% (205). Swoistość i czułość rynomanometrii wynosi odpowiednio 86,7-92,5% i 80-95,7% (205, 206). Wykonanie tego badania jest jednak niemożliwe u chorych źle współpracujących, czy u tych z całkowitą blokadą jednego lub obu nozdrzy spowodowaną przez polipy nosa czy nasilony obrzęk błony śluzowej nosa.

### **1.4.2. Rynometria akustyczna**

Rynometria akustyczna, metoda nowsza od rynomanometrii, służy do pomiaru poszczególnych pól przekrojów jamy nosowej (z ang. *minimal cross sectional area, MCA*) oraz odpowiadających im objętości (z ang. *volume, VOL*) na danym odcinku jamy nosowej (z ang. *distance, DIST*) (rys. 3) (203, 207). Generator wytwarza falę dźwiękową przekazywaną za pomocą tuby do przewodów nosowych, gdzie ulega odbiciu od struktur anatomicznych, czego końcowym efektem jest wykres (rys. 2) (203). W odróżnieniu od rynomanometrii pomiar za pomocą rynometrii jest statyczny - pacjent wstrzymuje oddech w trakcie badania.

W diagnostyce AIAR standaryzacji rynometrii akustycznej dokonali Casadevall i wsp. (95). Za kryterium dodatniej odpowiedzi autorzy ci przyjęli spadek całkowitej objętości powietrza mierzonej w obu jamach nosowych, na odcinku od początku nozdrzy do 12 cm (z ang. *total volume at 12th cm, tVOL12*) o ponad 25% (95). Czułość testu wyniosła 73%, a swoistość - 74%. Rynometrię wykorzystano nie tylko w donosowych (95, 208), lecz i wziewnych (209) oraz doustnych (210) próbach prowokacyjnych z aspiryną. Podkreśla się prostotę i dobrą powtarzalność badania rynometrycznego (207, 211, 212).



Rys. 3. Przykład badania za pomocą rynometrii akustycznej (rysunek zamieszczono w pracy dzięki uprzejmości B. Samolińskiego)

## 2. Założenia i cele pracy

### 2.1. Uzasadnienie przeprowadzenia pracy doktorskiej

W ciągu ostatnich trzech dekad przeprowadzono szereg badań, dzięki którym udało się lepiej poznać patomechanizm, obraz kliniczny i możliwości terapeutyczne w AIAR. Nadal jednak nie wiadomo, dlaczego nadwrażliwość na aspirynę pojawia się tylko u niektórych chorych na astmę oskrzelową. Krytyczną w rozwoju AIAR wydaje się być jej najwcześniejsza faza - przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa. Nie jest pewne, jakie jest znaczenie obecności atopii w rozwoju nadwrażliwości na aspirynę. Niewiele wiadomo o ewentualnych, wczesnych zaburzeniach metabolizmu eikozanoidów u chorych wykazujących izolowaną odpowiedź ze strony nosa na aspirynę, zwłaszcza w porównaniu z chorymi z typową reakcją bronchospastyczną.

Pojedyncze badania prospektywne dotyczyły niewielkich grup chorych poddanych wziewnym próbom prowokacyjnym z aspiryną lizynową (209). Tymczasem uważa się, że najlepszym testem w diagnostyce nadwrażliwości na aspirynę jest doustna próba prowokacyjna z aspiryną, oceniana za pomocą metod obiektywnych (32, 90, 91). Po raz pierwszy w ocenie objawów ze strony nosa podczas takiej próby zostanie użyta rymetria akustyczna.

Badanie zmierza do wykrycia nadwrażliwości na aspirynę w jej wczesnych stadiach, u chorych z alergicznym bądź niealergicznym typem nieżytu, nie zgłaszających w wywiadzie typowych dla AIAR objawów niepożądanych po zażyciu aspiryny lub innego NSLPZ. Istotne wydaje się scharakteryzowanie cech klinicznych (zwłaszcza znaczenia współistnienia astmy oskrzelowej oraz polipów nosa) oraz zaburzeń biochemicznych u chorych na przewlekły nieżyt błony śluzowej nosa zagrożonych rozwojem astmy aspirynowej. Być może są tacy chorzy, u których wynik próby prowokacyjnej z aspiryną jest ujemny klinicznie, a jednak obecne są u nich nieprawidłowości przemian kwasu arachidonowego typowe dla AIAR. Kilkuletnia obserwacja kliniczna i powtarzane próby ekspozycyjne z aspiryną mogłyby pozwolić na wykrycie nadwrażliwości u chorych, którzy początkowo nie wykazywali objawów niepożądanych po podaniu aspiryny.

Kolejnym zagadnieniem podjętym w pracy jest próba określenia ewentualnych odmienności przemian eikozanoidów w różnych typach nieżytu błony śluzowej nosa. Do tej pory nie określono znaczenia tych związków w patogenezie NARES, a mogłyby się to przyczynić do lepszego zrozumienia mechanizmów rozwoju tej postaci nieżytu nosa i mieć ewentualne implikacje terapeutyczne.

## **2.2. Cele pracy**

1. Jak często występuje nadwrażliwość na aspirynę u chorych na NARES lub alergiczny nieżyt nosa, nie podających w wywiadzie nadwrażliwości na NSLPZ?
2. Czy istnieją różnice kliniczne i biochemiczne - w szczególności w zakresie przemian eikozanoidów - pomiędzy NARES, AIAR a alergicznym nieżytem nosa?
3. Czy współistnienie astmy oskrzelowej i/lub polipów nosa w przebiegu alergicznego nieżytu nosa i NARES ma wpływ na ewentualne zaburzenia metabolizmu eikozanoidów?
4. Czy istnieje związek pomiędzy typem odpowiedzi na aspirynę a określonymi zaburzeniami metabolizmu eikozanoidów u chorych na AIAR?

## 3. Metody badania

### 3.1. Grupy chorych

Badaniom zostało poddanych 100 osób obu płci, w wieku od 18 do 70 lat, podzielonych na cztery grupy:

1) **30 chorych na nieżyt nosa z nadwrażliwością na aspirynę (AIAR)**, potwierdzoną doustnym testem prowokacyjnym z aspiryną

2) **30 chorych na alergiczny nieżyt nosa (ANN)**

- rozpoznanie ustalono na podstawie obecności typowych objawów alergicznego nieżytu nosa, dodatniego wywiadu w kierunku atopii, dodatnich testów skórnych i podwyższonych poziomów IgE swoistych oraz ujemnego wywiadu w kierunku nadwrażliwości na aspirynę

3) **30 chorych na niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią (NARES)**

- rozpoznanie ustalono na podstawie obecności przewlekłych objawów nieżytu nosa, ujemnego wywiadu w kierunku atopii i nadwrażliwości na aspirynę, ujemnych testów skórnych, prawidłowego poziomu IgE oraz obecności nacieków z eozynofili w błonie śluzowej nosa (powyżej 20%)

4) **10 zdrowych ochotników**

- były to osoby niepalące, z ujemnym wywiadem w kierunku schorzeń atopowych, ujemnymi testami skórnymi i prawidłowym poziomem całkowitej IgE (grupę tę stanowili pracownicy Szpitala Uniwersyteckiego)

#### Kryteria wyłączenia z badania

1. Ciężka reakcja anafilaktyczna po zażyciu NSLPZ w wywiadzie
2. Objawowa choroba układu pokarmowego lub poważne schorzenie nerek, wątroby lub innego narządu stanowiące zagrożenie bezpieczeństwa pacjenta
3. Inne poważne schorzenie laryngologiczne, które mogłoby rzutować na wyniki badania
4. Infekcja dróg oddechowych w okresie 6 tygodni przed włączeniem do badania
5. Ciąża

## 3.2. Schemat przeprowadzenia badania

U wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania przeprowadzono badania wyjściowe, mające na celu jak najbardziej dokładne scharakteryzowanie typu nieżyty nosa. Następnie przeprowadzono próbę prowokacyjną z aspiryną z pomiarem poziomów eikozanoidów w osoczu krwi i moczu oraz tryptazy w surowicy krwi. U niektórych chorych próba prowokacyjna z aspiryną została powtórzona po upływie około 2 lat.

### 3.2.1. Badania wyjściowe

Przed przystąpieniem do badania chorzy zostali poinformowani o celach i przebiegu badania, zapoznali się z pisemną informacją o badaniu, ochronie danych osobowych i wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Następnie zebrano **wywiad** i przeprowadzono **internistyczne badanie fizykalne**. Ciężkość nieżyty nosa sklasyfikowano zgodnie z najnowszymi wytycznymi: według czasu trwania (nieżyt okresowy - 0, nieżyt przewlekły - 1) oraz stopnia nasilenia (nieżyt łagodny - 0 i nieżyt umiarkowany lub ciężki - 1) (1). Stopień ciężkości astmy oskrzelowej określono zgodnie z wytycznymi GINA 2003 (astma sporadyczna lekka - 1, astma przewlekła lekka - 2, astma przewlekła umiarkowana - 3 i astma przewlekła ciężka - 4) (9).

**Badanie laryngologiczne** oraz **endoskopia nosa i zatok przynosowych** były wykonywane w Klinice Laryngologii CMUJ (dr hab. med. Paweł Stręk).

W Klinice Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ pacjenci zostali poddani następującym badaniom wyjściowym:

- **spirometria podstawowa** - pod uwagę wzięto najwyższy z trzech pomiarów wartości natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (z ang. *forced expiratory volume in one second, FEV1*) (spirometr abcPneumo 2000RS, abcMED, Polska)
- **testy skórne punktowe** z najczęściej uczulającymi alergenami wziewnymi, (Soluprick, ALK ÁBELLO, Dania)
- **liczba eozynofili w surowicy krwi** (pomiar za pomocą komory Bürkera)
- **IgE całkowita** (aparat BN, Behring, Niemcy)
- **IgE swoiste** (CAP System, Pharmacia, Szwecja)
- **cytologia błony śluzowej nosa** (barwienie H-E, mikroskop świetlny) (213) - przed pobraniem cytologii obowiązywało odstawienie kortykosteroidów donosowych oraz leków przeciwhistaminowych na co najmniej 2 tygodnie



- **tomografia komputerowa (TK) zatok przynosowych** (tomograf spiralny, ELScint Twin Flash, Izrael) - zajęcie zatok oceniono w skali punktowej według Newmana (214) i Zarychty (175) (tab. 5)
- **próba prowokacyjna z histaminą** (dozometr Spira Elektro 2, Respiratory Care Center, Finlandia) - w celu określenia nieswoistej nadreaktywności oskrzeli u chorych z podejrzeniem astmy oskrzelowej; w razie dodatniego wyniku badania obliczano dawkę progową histaminy wywołującą spadek FEV1 o ponad 20% (z ang. *histamine provocative dose, PD<sub>20</sub>His*)

### Zatoki

	0*	1*	2*	3*
<b>czołowa</b>	0-1	2-5	6-9	≥10
<b>szczękowa</b>	0-1	2-5	6-9	≥10
<b>klinowa</b>	0-1	2-5	6-9	≥10
<b>sitowie**</b>	0	1	2-3	≥4

### Inne struktury jamy nosowej

<b>Przewód nosowy ***</b>	Oba te parametry oceniono w skali od 0 do 3 0 - brak zmian, 3 - całkowita niedrożność
<b>Kompleks ujściowo-przewodowy</b>	

Tabela 5. Ocena punktowa zajęcia zatok w tomografii komputerowej zatok

\* Liczba punktów odpowiada określonej grubości błony śluzowej (ocena w milimetrach)

\*\* Inna punktacja zmian w sitowiu wynika z jej względnie małej wielkości w porównaniu z innymi zatokami

\*\*\* Według skali Newmana (214) oba przewody nosowe ocenia się łącznie (maksymalna suma punktów wynosi 30), według skali Zarychty (175) - oddzielnie (maksymalna liczba punktów wynosi 33)

### 3.2.2. Metodyka doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną

U wszystkich osób, które wzięły udział w badaniu, wykonano dwudniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo ślepa, doustną próbę prowokacyjną z aspiryną. W pierwszym dniu badania podano dwie dawki placebo (*Sacharum lactis*) co 2 godz., a w drugim - aspirynę w stopniowo wzrastających dawkach (27, 44, 117, 312 mg; dawka kumulacyjna aspiryny wynosiła 500 mg) co 2 godziny (modyfikacja metody według 91).

#### Odstawianie leków modyfikujących reakcję na aspirynę przed próbą z aspiryną

- leki antyhistaminowe - 14 dni
- krótkodziałające  $\beta$ 2-mimetyki - 6 godzin
- długodziałające  $\beta$ 2-mimetyki i bromek ipratropium - 12 godzin
- teofilina o przedłużonym uwalnianiu - 48 godzin
- kromony - 48 godzin
- leki antyleukotrienowe - 2 tygodnie
- dawka kortykosteroidów doustnych stosowanych u niektórych chorych przewlekle nimi leczonych nie przekraczała 8 mg w przeliczeniu na metyloprednizolon
- w trakcie badania chorzy przewlekle leczeni wziewnymi i donosowymi kortykosteroidami stosowali najmniejsze skuteczne dawki terapeutyczne (ich dawki przeliczono na budezonid)

#### Ocena odpowiedzi na aspirynę lub placebo

- **odpowiedź kliniczna** (duszność, wodnista wydzielina z nosa, blokada nosa, kichanie, świąd nosa, łzawienie oczu); nasilenie poszczególnych objawów wyrażono w skali punktowej (0 - brak danego objawu, 1 - niewielkie nasilenie, 2 - umiarkowane nasilenie, 3 - istotne nasilenie)
- **drożność oskrzeli** - ocena za pomocą badania spirometrycznego (pomiar FEV1),
- **drożność nosa** - ocena za pomocą przedniej aktywnej rynomanometrii (Homoth Rhino 2002, Homoth Medizinelektronik, Niemcy) (92) oraz rynometrii akustycznej (Rhinoscan, Rhinometrics A/S, Dania) (93). W przypadku gdy wyjściowe wartości wdechowego przepływu w danym nozdrzu wynosiły poniżej 250 ml/sek. lub stwierdzono przekraczający 20% spadek wartości przepływów po podaniu placebo, badania rynomanometrycznego nie wykonywano w dniu aspiryny.

### **Kryteria kwalifikacji do próby prowokacyjnej z aspiryną**

- wyjściowa wartość FEV1 powyżej 65% wartości należnej i brak spadku FEV1 poniżej 10% wartości wyjściowej w trakcie dnia placebo

### **Ocena wydzielania mediatorów w przebiegu próby prowokacyjnej z aspiryną**

- **poziom LTE<sub>4</sub> w moczu** (ELISA, zestaw Cayman Chemical, USA) (112)
- **poziom 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu krwi i moczu** (chromatografia gazowa i spektrometria masowa, Hewlett Packard, USA) (215)
- **poziom tryptazy w surowicy krwi** (metoda immunofluorescencji, CAPSystem, Pharmacia&Upjohn Diagnostics, Szwecja): oznaczenia te przeprowadzono u 8 chorych na AIAR, 4 chorych na ANN oraz 8 chorych na NARES

### **Ocena zmian składu komórek naciekających błonę śluzową nosa**

- określenie odsetku eozynofili w cytologii złuszczeniowej błony śluzowej nosa - badanie to przeprowadzono u 14 chorych na AIAR i ANN oraz u 13 chorych na NARES

### **Punkty czasowe pomiarów**

- **ocena kliniczna oraz pomiary drożności oskrzeli i nosa:** wyjściowo, a następnie co 30 minut do zakończenia próby prowokacyjnej lub wystąpienia reakcji dodatniej na aspirynę
- **ocena mediatorów:** próbki krwi i moczu pobierano przed próbą prowokacyjną oraz odpowiednio po upływie 5, 30, 60 i 120 minut oraz 1,5, 3 i 4,5 godziny od zakończenia testu lub wystąpienia reakcji dodatniej na aspirynę
- **ocena cytologii:** wyjściowo oraz po zakończeniu próby prowokacyjnej lub wystąpieniu reakcji dodatniej na aspirynę

### **Kryteria dodatniej odpowiedzi na próbę prowokacyjną z aspiryną**

- **odpowiedź ze strony oskrzeli:** pojawienie się duszności i spadek wartości FEV1 o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej (w razie dodatniego wyniku badania

obliczano dawkę progową aspiryny wywołującą spadek FEV1 o 20% (z ang. *aspirin provocative dose, PD<sub>20</sub>ASA*)

- **odpowiedź ze strony nosa:** pojawienie się objawów klinicznych ze strony nosa oraz spadek wdechowego przepływu nosowego w jednym lub obu nozdrzach o ponad 40% wartości wyjściowej (92) i/lub spadek tVOL12 o ponad 25% (93).

### **Dodatkowa ocena innych parametrów rynomanometrycznych i rynometrycznych**

- **przednia aktywna rynomanometria**
  - przepływ wdechowy przez nozdrze lewe lub prawe
  - całkowity przepływ wdechowy (suma przepływu wdechowego przez oba nozdrza)
  - całkowity przepływ wydechowy (suma przepływu wydechowego przez oba nozdrza)
  - spadek całkowitego przepływu wdechowego i wydechowego (w %)
- **rynometria akustyczna**
  - najmniejsze pole przekroju (z ang. *minimal cross sectional area, MCA*)
    - pomiar na odcinku pomiędzy początkiem nozdrzy a 2,5 cm jamy nosowej (MCA1)
    - pomiar na odcinku pomiędzy 2,5 a 5 cm jamy nosowej (MCA2)
  - odpowiadająca określonemu MCA objętość (z ang. *volume, VOL*) - VOL1 i VOL2
  - odpowiadający określonemu MCA odcinek (z ang. *distance, DIST*) - DIST1 i DIST2
- MCA1, MCA2, VOL1, VOL2 oceniano dla każdego z nozdrzy osobno oraz łącznie (z ang. *total MCA1, MCA2, VOL1, VOL2* - tMCA1, tMCA2, tVOL1, tVOL2); DIST1 i DIST2 - dla każdego z nozdrzy osobno oraz jako średnią (z ang. *mean DIST1 i DIST2* - mDIST1 i mDIST2), a ponadto określono spadek każdej z tych zmiennych (w %)

### **Postępowanie w razie pojawienia się nasilonych objawów klinicznych w trakcie próby prowokacyjnej z aspiryną**

- w przypadku wystąpienia duszności - podanie krótkodziałającego  $\beta$ -mimetyku za pomocą inhalatora (Berotec) lub w nebulizacji (Salamol, Steri-Neb, Norton; dawka 2,5-5 mg)

### 3.3. Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą komputera osobistego i programu STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., USA). Wyniki podano jako średnie (z ang. *mean*, *M*) i odchylenie standardowe (z ang. *standard deviation*, *SD*); liczbę chorych z daną cechą oznaczono jako *n*. Założenie normalności rozkładu weryfikowano testem W Shapiro-Wilka. Istotność różnicy pomiędzy danymi klinicznymi i wynikami badań dodatkowych grup niezależnych weryfikowano za pomocą testu U Manna-Whitney'a lub dokładnego testu Fishera (tabele wielodzielcze). Istotność różnicy pomiędzy danymi zależnymi weryfikowano za pomocą testu Wilcoxon rangowanych znaków. Dla badania poziomów mediatorów podczas próby prowokacyjnej z aspiryną użyto parametrycznej i nieparametrycznej analizy wariancji (jedno- i wielokierunkowa ANOVA, nieparametryczna jednokierunkowa ANOVA-Kruskala-Wallisa, nieparametryczna dwukierunkowa ANOVA Friedmana). Siłę zależności badano za pomocą współczynnika Spearmana. Za istotną statystycznie uznano wartość  $p < 0,05$ . Większość wartości *p* podano w tabelach.

## 4. Wyniki badania

### 4.1. Wyniki doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną w badanych grupach

W celu rekrutacji do badania pomiędzy wrześniem 2000 roku a czerwcem 2003 roku w ambulatorium Kliniki Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ przebadano około 300 chorych na różne typy przewlekłego nieżyty nosa. Do doustnej próby prowokacyjnej z aspiryną zakwalifikowano 100 osób spełniających odpowiednie kryteria i wyrażających zgodę na udział w badaniu.

#### Reakcja kliniczna na aspirynę w badanych grupach

U wszystkich 30 chorych na AIAR doustne próby prowokacyjne z aspiryną były dodatnie (średnia  $PD_{20}$  aspiryny wynosiła  $160 \pm 204,8$  mg; zakres od 20 do 500 mg). U 19 chorych stwierdzono reakcję zarówno ze strony nosa, jak i oskrzeli (z ang. *bronchial and nasal reaction, BNR*) - średnia  $PD_{20}$  aspiryny wynosiła  $82,7 \pm 87,7$  mg (zakres od 20-400 mg). Izolowaną reakcję ze strony nosa wykazano u 11 chorych (z ang. *nasal reaction, NR*). U wszystkich chorych z NR reakcję obserwowano dopiero po podaniu ostatniej dawki aspiryny (312 mg), a więc po łącznym podaniu 500 mg aspiryny.

U dwóch z 30 chorych na ANN stwierdzono dodatnią kliniczną odpowiedź na aspirynę. Chora L. L., lat 33, zareagowała objawami ze strony nosa i oskrzeli ( $PD_{20}$  aspiryny - 140 mg), a chory P. A., lat 42 - izolowaną reakcją ze strony nosa (dawka kumulacyjna aspiryny - 500 mg). U pozostałych 28 chorych na ANN nie zaobserwowano reakcji klinicznej na aspirynę.

W grupach 30 chorych na NARES i 10 osób zdrowych wszystkie próby prowokacyjne z aspiryną wypadły ujemnie.

#### Zmiany poziomów mediatorów pod wpływem aspiryny w badanych grupach

W żadnej z grup badanych (AIAR, ANN, NARES i osoby zdrowe) nie stwierdzono istotnych różnic wyjściowych poziomów badanych mediatorów pomiędzy dniem próby z placebo a dniem próby z aspiryną.

W grupie AIAR aspiryna wywołała wzrost poziomu  $LTE_4$  w moczu ( $p < 0,0001$ ),  $9\alpha$ ,  $11\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu ( $p = 0,02$ ) oraz tryptazy w surowicy krwi ( $p < 0,05$ ). W trakcie dnia placebo stwierdzono niewielki spadek poziomu  $LTE_4$  w moczu ( $p = 0,0001$ ).

W grupie chorych na ANN stwierdzono tendencję do wzrostu poziomu tryptazy w surowicy krwi pod wpływem aspiryny ( $p=0,07$ ). Podobnie jak w grupie AIAR, w dniu placebo doszło do spadku  $\text{LTE}_4$  w moczu ( $p=0,002$ ).

U pięciu z 30 (16,7%) chorych na ANN stwierdzono od 2- do 7-krotny wzrost  $\text{LTE}_4$  w moczu po podaniu aspiryny (lecz nie placebo) z towarzyszącym wzrostem  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu i/lub moczu. Byli to chorzy L. L. i P. A., u których wystąpiła opisana powyżej reakcja kliniczna, oraz trzy inne osoby (dwie pacjentki: W. B., lat 44, i R.U., lat 31, oraz jeden pacjent W. S., lat 40). Podgrupę tych pięciu chorych wyróżniono nazwą ANN (+), pozostałym chorym na ANN nadając nazwę ANN (-).

W grupie NARES, zarówno w dniu placebo, jak i aspiryny, zaobserwowano spadek poziomu  $\text{LTE}_4$  w moczu (odpowiednio  $p=0,002$  i  $p=0,0008$ ).

W grupie osób zdrowych, podobnie jak w grupach osób chorych, również doszło do niewielkiego spadku poziomów  $\text{LTE}_4$  w moczu (w dniu aspiryny;  $p=0,02$ ) oraz  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w moczu (w dniu placebo;  $p=0,03$ ).

Wyniki wszystkich prób prowokacyjnych z aspiryną w poszczególnych grupach przedstawiono na rys. 3. Ogółem w grupie 90 przebadanych chorych na nieżyt nosa u 39% stwierdzono nieprawidłową kliniczną i/lub biochemiczną odpowiedź na aspirynę (rys. 4).

### **Podział chorych zależnie od odpowiedzi klinicznej i biochemicznej na aspirynę**

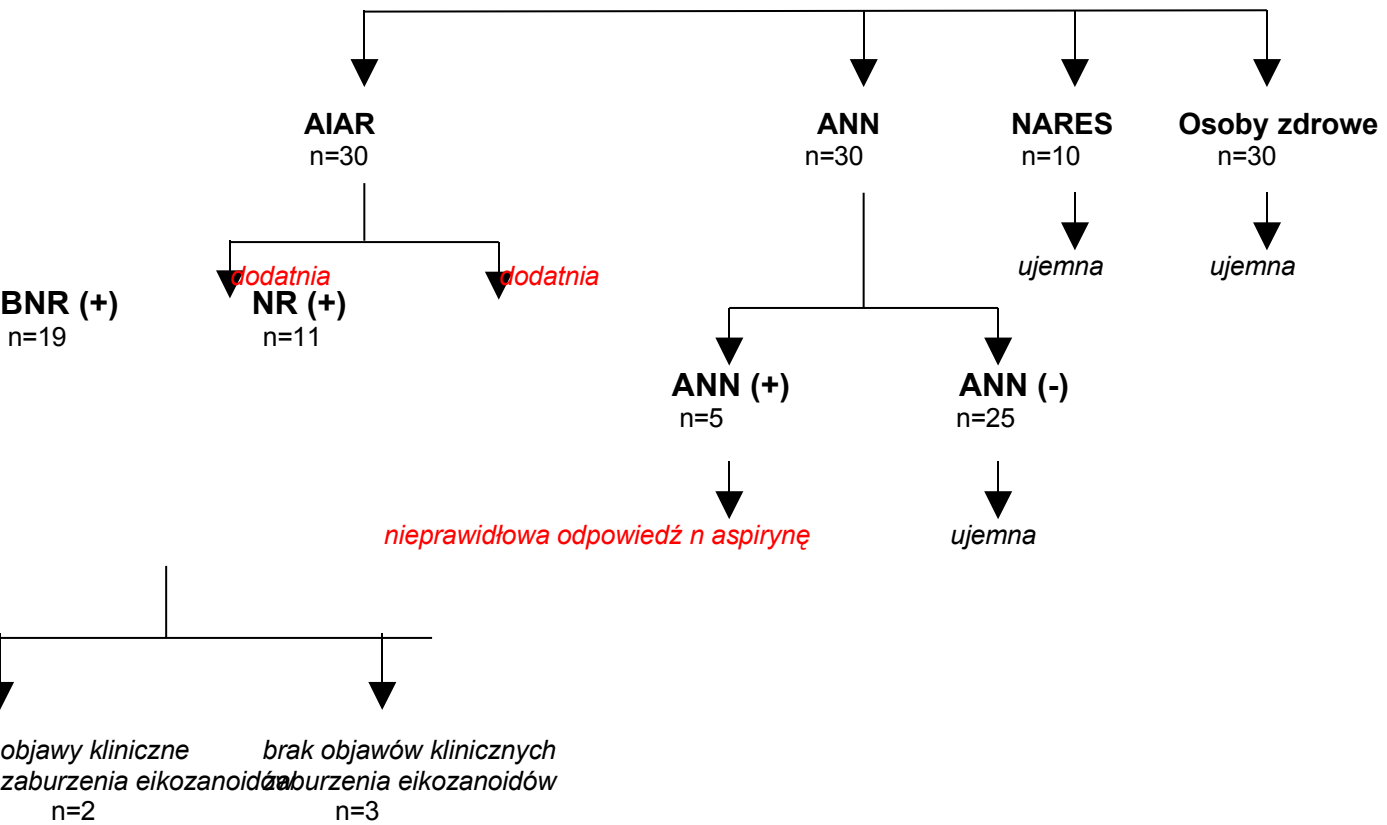
Zgodnie z celami pracy poniżej przedstawiono szczegółowe porównanie grup chorych na AIAR, ANN, NARES oraz osób zdrowych (rozdz. 4.2.).

Ponadto, w celu określenia cech wyróżniających chorych na AIAR z dwoma różnymi typami reakcji na aspirynę, porównano chorych z BNR i NR (rozdz. 4.3.).

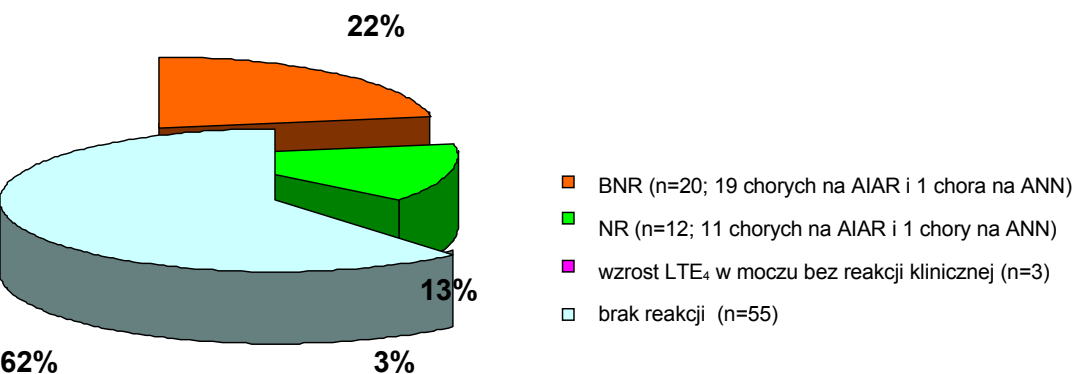
Powodem zróżnicowania chorych na ANN na grupy ANN (+) i ANN (-) była próba określenia cech klinicznych i zaburzeń przemian eikozanoidów u 5 chorych z nieprawidłową kliniczną i/lub biochemiczną reakcją na aspirynę (rozdz. 4.4.).

Wyodrębnienie grupy ANN (-) umożliwiło porównanie chorych na niealergiczny typ nieżytu nosa, NARES, z chorymi na alergiczny nieżyt nosa bez towarzyszącej nadwrażliwości na aspirynę (rozdz. 4.5.)

## DOUSTNA PRÓBA PROWOKACYJNA Z ASPIRYNĄ



Rys. 3. Wyniki próby prowokacyjnej z aspiryną w poszczególnych grupach



Rys. 4. Częstość różnych typów nieprawidłowych reakcji na aspirynę w grupach AIAR, ANN i NARES łącznie (n=90)



## 4.2. Porównanie grup AIAR, ANN, NARES i osób zdrowych

### 4.2.1. Wyjściowa ocena kliniczna chorych i wyniki badań dodatkowych

Porównanie danych klinicznych grup AIAR, ANN i NARES przedstawiono w tab. 6, a badań dodatkowych - w tab. 7.

Alergenami uczulającymi w grupie chorych na ANN (n=30) były alergeny kurzu domowego (50% chorych), pyłków traw (40%), chwastów (6,7%) i drzew (3,3%). W grupie AIAR dodatnie testy skórne stwierdzono u 12 osób (40%).

W grupie 10 zdrowych osób (5 kobiet, 5 mężczyzn) średnia wieku wynosiła  $39,6 \pm 7,7$  (27-50 lat). Płeć i wiek osób zdrowych nie różniły się od wieku i płci chorych na AIAR, ANN i NARES. Średnia wartość całkowitej IgE, eozynofilii krwi i wyjściowego FEV1 wynosiła odpowiednio  $48,1 \pm 7,6$  IU/ml,  $277,2 \pm 29,3$ /mm<sup>3</sup> i  $98,9 \pm 8,1$ %. Średni poziom całkowitej IgE osób zdrowych była istotnie niższa niż u chorych na ANN (p=0,02), natomiast wyjściowa wartość FEV1 - wyższa niż w grupie AIAR (p=0,02).

### 4.2.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną

#### Spirometria

Średnie maksymalne spadki wartości FEV1 w czasie próby z placebo w grupach AIAR, ANN i NARES wynosiły odpowiednio  $4,7 \pm 7,3$ %,  $2,5 \pm 5,9$ % i  $1,7 \pm 8,2$ %, a z aspiryną -  $19,2 \pm 11,4$ %,  $5,5 \pm 7,2$ % oraz  $3,8 \pm 6,9$ %. Wahania średniej wartości FEV1 podczas obu tych dni w grupie osób zdrowych nie przekroczyły 1%. Spadek FEV1 pod wpływem aspiryny w grupie AIAR był istotnie wyższy w porównaniu z każdą z pozostałych grup badanych (p<0,001).

#### Rynometria akustyczna

Badania metodą rynometrii akustycznej wykonano u 85 osób. Wyjściowe parametry rynometrii akustycznej w grupach AIAR, ANN i NARES oraz w grupie osób zdrowych przedstawiono w zał. 1 (tab. 1, 2).

DANE KLINICZNE	AIAR (n=30)		ANN (n=30)		NARES (n=30)		AIAR vs ANN	AIAR vs NARES	ANN vs NARES
	n	M ± SD	n	M ± SD	n	M ± SD			
Płeć (liczba kobiet)	20		20		19		NS	NS	NS
Wiek		42 ± 12,4		39 ± 10,5		44 ± 11	NS	NS	NS
Czas trwania nieżyty nosa (lata)		11,5 ± 7,5		15,2 ± 9,5		12,8 ± 8,5	NS	NS	NS
Chorzy na przewlekły nieżyt nosa	28		15		26		<0,001	NS	0,005
Chorzy na ciężki nieżyt nosa	20		10		24		0,02	NS	<0,001
Częstość objawów ze strony nosa (liczba dni w tygodniu)		5,7 ± 1,8		3,1 ± 2,2		5,1 ± 2,2	<0,001	NS	0,001
POLIPY NOSA	21		15		16		NS	NS	NS
Czas trwania polipów nosa (lata)		4,3 ± 4,5		3,2 ± 5,8		2,3 ± 5,5	0,08	0,02	NS
ASTMA OSKRZELOWA	29		13		11		<0,001	<0,001	NS
Czas trwania astmy oskrzelowej (lata)		6,2 ± 5,6		2,3 ± 4,8		1,9 ± 3,7	<0,001	<0,001	NS
Klasyfikacja ciężkości astmy oskrzelowej		3,3 ± 0,9		1,9 ± 1,1		2,2 ± 1,1	<0,001	0,002	NS
Hospitalizacje z powodu astmy oskrzelowej	16		4		1		0,002	<0,001	NS
Pokrzywka w wywiadzie	7		4		(-)	(-)	NS	0,01	NS
Wywiad rodzinny	16		14		12		NS	NS	NS
nieżyt nosa	10		11		4		NS	NS	0,07
polipy nosa	5		2		2		NS	NS	NS
astma oskrzelowa	11		2		7		0,01	NS	0,07
ZABIĘGI LARYNGOLOGICZNE									
Chorzy po polipektomii	17		8		7		0,04	0,02	NS
Liczba polipektomii		1,7 ± 2,4		0,7 ± 1,5		0,7 ± 2,2	0,03	0,005	NS
Chorzy po wielokrotnych polipektomiach	11		5		3		NS	NS	NS
Chorzy po etmoidektomii	3		5		2		NS	NS	NS
KORTYKOSTEROIDOTERAPIA									
GKS doustne	14		6		3		0,05	0,003	NS
czas trwania terapii (lata)		1,0 ± 2,2		0,6 ± 1,8		0 ± 0,1	0,06	<0,001	NS
średnia dawka (mg/dobę)		1,1 ± 2,6		0,7 ± 2,0		0,2 ± 1,1	0,04	<0,001	NS
GKS wziewne	25		8		5		<0,001	<0,001	NS
czas trwania terapii (lata)		4,1 ± 4,3		1,3 ± 3,2		0,4 ± 1,3	<0,001	<0,001	NS
średnia dawka (µg/dobę)		819 ± 706		245 ± 620		133 ± 303	<0,001	<0,001	NS
GKS donosowe	24		22		24		NS	NS	NS
czas trwania terapii (lata)		2,7 ± 3,5		1,9 ± 2,5		1,1 ± 1,6	NS	NS	NS
średnia dawka (µg/dobę)		100 ± 78,8		98,3 ± 79,3		113 ± 82	NS	NS	NS

Tabela 6. Dane kliniczne dotyczące wywiadu, przebytych zabiegów laryngologicznych i farmakoterapii w grupach chorych na AIAR, ANN i NARES

WYNIKI BADAŃ DODATKOWYCH	AIAR	ANN	NARES	AIAR vs ANN	AIAR vs NARES	ANN vs NARES
IgE całkowita (UI/L)	91,0 ± 88,5	149,5 ± 165	38,5 ± 18,3	NS	006	<0,001
Liczba eozynofili w krwi (w mm <sup>3</sup> )	551,1 ± 388,9	537,8 ± 443,7	402,7 ± 313,5	NS	NS	NS
FEV1 (% wartości należnej)	85,1 ± 12,2	105,4 ± 12,5	99,2 ± 13,9	<0,001	<0,001	0,03
<b>TK ZATOK</b>						
Punktacja TK wg Newmana (214)	23,8 ± 10,6	15,1 ± 11,8	21,1 ± 8,9	0,002	0,03	0,068
Punktacja TK wg Zarychty (175)	26,1 ± 11,4	16,7 ± 13	23,4 ± 9,8	0,003	0,045	0,065
Prawy przewód nosowy	2,4 ± 1,3	1,6 ± 1,5	2,2 ± 1,2	0,03	NS	0,08
Lewy przewód nosowy	2,5 ± 1,2	1,7 ± 1,4	2,3 ± 1,2	0,01	NS	0,08
OMC (strona prawa)	2,4 ± 1,3	1,4 ± 1,5	2,2 ± 1,3	0,01	NS	0,03
OMC (strona lewa)	2,4 ± 1,2	1,4 ± 1,5	2,2 ± 1,2	0,009	NS	0,03
Zatoka czołowa prawa	2,2 ± 1,3	1,0 ± 1,3	1,3 ± 1,5	0,001	0,02	NS
Zatoka czołowa lewa	2,3 ± 1,2	1,2 ± 1,4	1,4 ± 1,4	0,003	0,009	NS
Zatoka szczękowa prawa	2,6 ± 0,9	1,8 ± 1,3	2,6 ± 0,9	0,01	NS	0,01
Zatoka szczękowa lewa	2,6 ± 0,9	1,8 ± 1,3	2,4 ± 1,1	0,004	NS	0,05
Zatoka klinowa	2,1 ± 1,4	1,3 ± 1,5	1,6 ± 1,4	0,03	NS	NS
Sitowie (strona prawa)	2,3 ± 1,3	1,7 ± 1,3	2,6 ± 0,9	0,03	NS	0,002
Sitowie (strona lewa)	2,3 ± 1,3	1,9 ± 1,3	2,7 ± 0,8	NS	NS	0,005
<b>CYTOLOGIA BŁ. ŚLUZOWEJ NOSA</b>						
Odsetek eozynofili (%)	17,8 ± 24,5	21,5 ± 23,7	46,8 ± 22,1	NS	0,005	0,009
obecność degranulacji eoz. (n)	14	10	26	NS	<0,001	<0,001
Obecność bazofili (n)	2	4	8	NS	0,002	<0,001
odsetek bazofili (%)	0,7 ± 3,3	1,4 ± 4,7	0,9 ± 2,1	NS	0,08	NS

Tabela 7. Zestawienie wyników badań dodatkowych w grupach chorych na AIAR, ANN i NARES (o ile nie podano inaczej, dane te przedstawiono jako średnią i SD) oraz dotyczących ich różnic statystycznych

Spadek tVOL12 o ponad 25% stwierdzono u 21 z 23 chorych na AIAR poddanych temu badaniu (zakres od 26 do 83,6%). W pozostałych dwóch przypadkach spadek ten był graniczny (23,9 i 24,6%).

Jak wspomniano powyżej, u dwóch chorych na ANN stwierdzono dodatnią reakcję kliniczną ze strony nosa na aspirynę. Spadek tVOL12 po podaniu aspiryny u chorej L. L. wynosił 48,6%, a u chorego P. A. - 54,2%. U pozostałych chorych na ANN nie wykazano obecności spadku tVOL12 powyżej 25%.

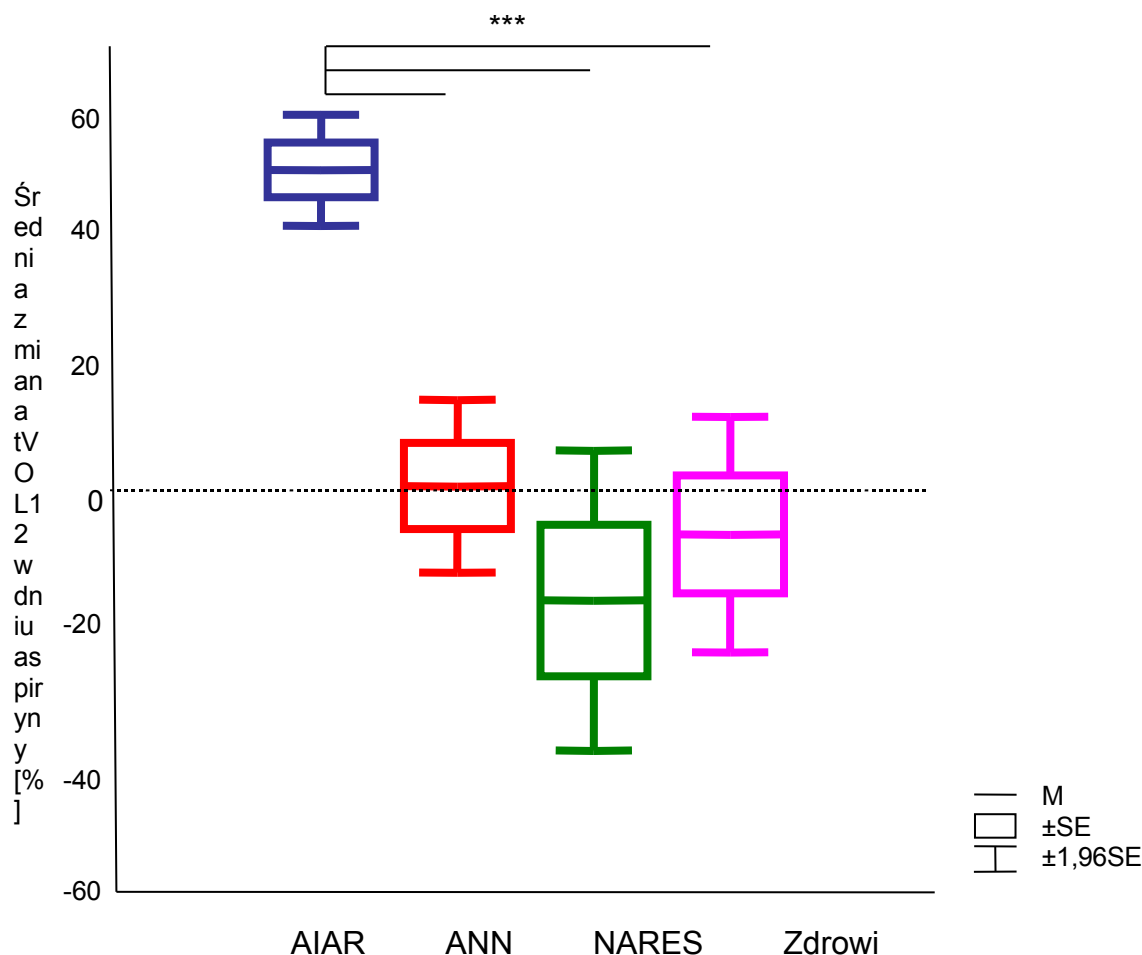
Średni spadek tVOL12 w grupie AIAR pod wpływem aspiryny wynosił odpowiednio 47,2 ± 20,2% i był istotnie większy niż w pozostałych grupach badanych (p<0,001) (rys. 5). Jedynie w grupie AIAR spadek tVOL12 pod wpływem aspiryny był istotny (p<0,05). Również wartości innych parametrów rymetrii akustycznej - tMCA1, tMCA2 czy tVOL2 - uległy spadkowi pod wpływem aspiryny w grupie AIAR. Dokładne zestawienie wszystkich parametrów rymetrii akustycznej i różnic pomiędzy badanymi grupami po próbie prowokacyjnej z aspiryną przedstawiono w zał. 2 (tab. 1, 2).

## Przednia aktywna rynomanometria

W dniu placebo u 29 chorych (32,2% wszystkich badanych) stwierdzono obniżenie wyjściowej wartości przepływu w jednym z nozdrzy poniżej 250 ml/sek., a u 20 (22,2%) wahania przepływu przekraczające 20%, co uniemożliwiało wykonanie przedniej aktywnej rynomanometrii w dniu próby prowokacyjnej z aspiryną. Wyjściowe parametry rynomanometrii akustycznej przedstawiono w zał. 1 (tab. 1, 2).

Przekraczający 40% spadek przepływu wdechowego przez co najmniej jedno z nozdrzy pod wpływem aspiryny stwierdzono u wszystkich badanych 10 chorych na AIAR i u 1 chorej na ANN (L. L.), u której wystąpiły objawy ze strony nosa i oskrzeli.

Średni spadek zsumowanych przepływów wdechowych przez oba nozdrza po podaniu aspiryny był najwyższy w grupie AIAR ( $54,6 \pm 19,8\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Zestawienie wszystkich parametrów rynomanometrycznych przedstawiono w zał. 2 (tab. 3).



Rys. 5. Zmiana średniej wartości tVOL12 pod wpływem aspiryny w grupach chorych na AIAR, ANN i NARES oraz u osób zdrowych (wartość dodatnia oznacza spadek tVOL12, a ujemna – wzrost tVOL12)

\*\*\*  $p < 0,001$ , M – średnia, SE – błąd standardowy

## **Cytologia błony śluzowej nosa**

Średnie wyjściowe wartości odsetka eozynofili w wymazach z błony śluzowej nosa przed podaniem aspiryny w grupach AIAR, ANN i NARES wynosiły odpowiednio  $14,7 \pm 16,4\%$ ,  $20 \pm 30\%$  i  $27,5 \pm 29,4\%$ . Po podaniu aspiryny wartości odsetka eozynofili przedstawiały się następująco: w grupie AIAR -  $24,9 \pm 26\%$ , ANN -  $20,6 \pm 20,8\%$ , a w NARES -  $35,8 \pm 30,35\%$ . W żadnej z tych grup nie stwierdzono istotnych zmian odsetka eozynofili pod wpływem placebo lub aspiryny.

## **Poziomy mediatorów**

Zmiany poziomów  $\text{LTE}_4$  w moczu,  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu i moczu oraz tryptazy w surowicy krwi w grupach AIAR, ANN i NARES i osób zdrowych w warunkach wyjściowych i po podaniu placebo lub aspiryny omówiono w rozdziale 4.1. Średnie poziomy tych mediatorów podano w tab. 8a i 8b. Zmiany poziomów  $\text{LTE}_4$  w moczu podczas próby prowokacyjnej z aspiryną przedstawiono na rys. 6.

Istotnie wyższe wyjściowe poziomy  $\text{LTE}_4$  w moczu charakteryzowały chorych na AIAR ze współistniejącymi polipami nosa, po przebytych polipektomiach i wymagających leczenia kortykosteroidami donosowymi (zał. 3). U chorych na AIAR z polipami nosa obserwowano również wyższe wyjściowe poziomy tryptazy w surowicy krwi.

U chorych na NARES nieco niższe wyjściowe poziomy  $\text{LTE}_4$  w moczu zaobserwowano u osób ze współistniejącą astmą oskrzelową i po przebytych polipektomiach (zał. 3).

Wyjściowy poziom  $\text{LTE}_4$  w moczu przekraczający  $1000 \mu\text{g}/\text{mg}$  kreat. stwierdzono u 17 chorych na AIAR (56,7%), czterech chorych na ANN (13,3%) i dwóch chorych na NARES (6,7%). W grupie AIAR u 13 z 17 takich chorych wykazano dodatkowo zmiany w tomografii zatok o nasileniu przekraczającym 20 punktów. Podobne zajęcie zatok stwierdzono jedynie u dwóch chorych na ANN (byli to chorzy z dodatnią klinicznie reakcją na aspirynę) i u jednego chorego na NARES.

DZIEŃ	MEDIATOR	AIAR	ANN	NARES	Zdrowi	
		M± SD	M± SD	M± SD	M± SD	
PL ASA	<b>LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/ml kreat.)</b>					
	0	1389 ± 1068,2	572,9 ± 502,6	496,5 ± 367,4	315,4 ± 221,8	
	1,5 godz.	1148 ± 1199,3	396,1 ± 308,8	439,1 ± 466,8	245,8 ± 197,5	
	3,0 godz.	1085,2 ± 1089,2	391,3 ± 295,4	425,4 ± 354,9	269,4 ± 115,6	
	4,5 godz.	758,6 ± 610,4	309,0 ± 187,5	382,8 ± 342,4	233,9 ± 64,6	
	0	1362,8 ± 1081,3	490,7 ± 448,0	519,9 ± 461,8	409,4 ± 129,6	
	1,5 godz.	4078 ± 3845,7	665,1 ± 976,1	361,8 ± 198,7	314,8 ± 133,9	
	3,0 godz.	5474,4 ± 5057,3	652,9 ± 1009,9	393,4 ± 304,4	295,5 ± 115,5	
	4,5 godz.	5105,1 ± 4784,7	481,9 ± 641,1	281,3 ± 221,3	309,3 ± 119,4	
	PL ASA	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)</b>				
		0	7,3 ± 11,0	4,0 ± 1,8	7,3 ± 8,3	5,3 ± 2,6
		5 min.	7,6 ± 8,8	4,2 ± 2,8	7,2 ± 7,8	5,7 ± 2,1
30 min.		7,1 ± 6,7	4,0 ± 1,9	7,7 ± 8,8	5,2 ± 1,7	
60 min.		7,4 ± 6,7	3,9 ± 1,9	9,3 ± 13,8	5,7 ± 2,3	
120 min.		8,2 ± 11,4	4,3 ± 2,0	10,0 ± 15,8	5,5 ± 2,6	
0		6,3 ± 5,2	4,7 ± 5,0	9,0 ± 16,9	5,8 ± 1,8	
5 min.		7,7 ± 6,4	5,2 ± 4,3	8,8 ± 16,8	5,9 ± 1,8	
30 min.		7,5 ± 5,6	5,5 ± 5,2	7,6 ± 9,7	5,6 ± 1,6	
60 min.		7,9 ± 8,4	5,3 ± 5,7	7,9 ± 9,1	5,6 ± 1,5	
120 min.		7,5 ± 7,7	5,2 ± 5,4	7,3 ± 9,5	5,5 ± 2,0	
PL ASA		<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)</b>				
	0	0,64 ± 0,4	0,66 ± 0,3	0,90 ± 0,7	0,92 ± 0,1	
	1,5 godz.	0,69 ± 0,5	0,65 ± 0,3	0,87 ± 0,6	0,94 ± 0,2	
	3,0 godz.	0,69 ± 0,4	0,67 ± 0,3	0,98 ± 1,3	0,85 ± 0,1	
	4,5 godz.	0,73 ± 0,6	0,64 ± 0,3	1,00 ± 1,0	0,83 ± 0,2	
	0	0,57 ± 0,3	0,70 ± 0,4	0,96 ± 0,5	0,94 ± 0,2	
	1,5 godz.	0,68 ± 0,5	0,77 ± 0,4	1,16 ± 1,0	1,10 ± 0,2	
	3,0 godz.	0,64 ± 0,3	0,81 ± 0,4	1,17 ± 1,1	1,18 ± 0,2	
	4,5 godz.	0,60 ± 0,3	0,83 ± 0,5	1,37 ± 1,5	0,93 ± 0,2	
	PL ASA	<b>Tryptaza w surowicy (ng/mL)</b>				n. b.
		0	8,7 ± 7,1	7,1 ± 3,5	3,8 ± 1,8	
		5 min.	8,1 ± 7,4	6,5 ± 3,0	2,8 ± 1,3	
30 min.		7,7 ± 6,7	6,5 ± 2,8	2,5 ± 2,1		
60 min.		8,2 ± 7,3	6,8 ± 3,4	2,4 ± 2,1		
120 min.		8,2 ± 7,3	6,5 ± 2,2	3,1 ± 1,5		
0		10,0 ± 8,4	6,4 ± 3,9	5,1 ± 2,4		
5 min.		9,5 ± 7,4	6,9 ± 3,2	5,2 ± 2,5		
30 min.		9,1 ± 7,4	7,3 ± 2,8	4,6 ± 2,3		
60 min.		10,0 ± 7,8	9,3 ± 2,5	4,9 ± 2,4		
120 min.		11,0 ± 7,9	8,3 ± 3,2	4,7 ± 2,3		

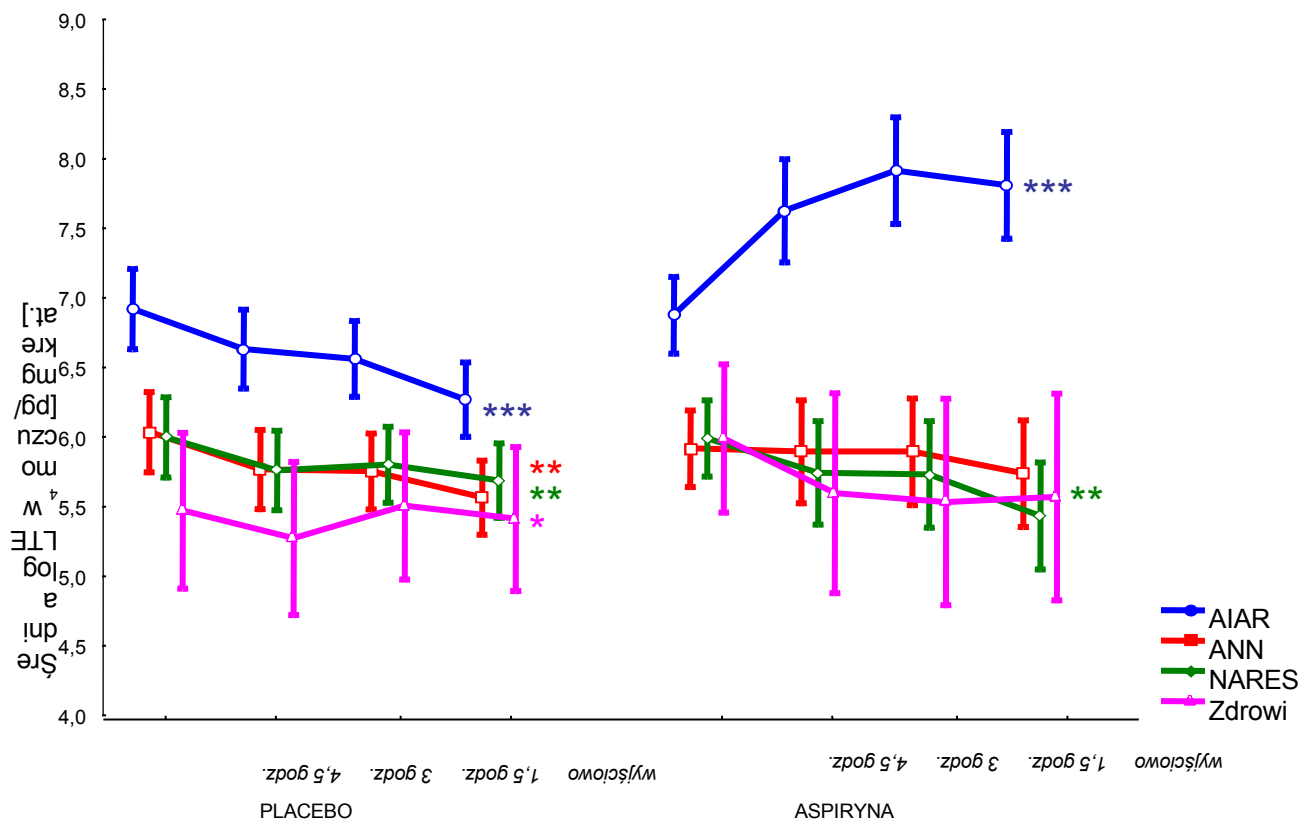
Tabela 8a. Poziomy niektórych metabolitów kwasu arachidonowego i tryptazy wyjściowo i po próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych na AIAR, ANN i NARES

PL - placebo, ASA - aspiryna, n. b. - nie badano

DZIEŃ	MEDIATOR	AIAR vs ANN	AIAR vs NARES	ANN vs NARES	Zdrowi vs AIAR	Zdrowi vs ANN	Zdrowi vs NARES
PL  ASA	<b>LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/mg kreat.)</b>						
	0	<0,001	<0,001	NS	0,001	NS	NS
	1,5 godz.	<0,001	<0,001	NS	0,001	NS	NS
	3,0 godz.	<0,001	<0,001	NS	0,007	NS	NS
	4,5 godz.	0,003	0,009	NS	0,01	NS	NS
	0	<0,001	<0,001	NS	0,005	NS	NS
	1,5 godz.	<0,001	<0,001	NS	<0,001	NS	NS
	3,0 godz.	<0,001	<0,001	NS	<0,001	NS	NS
4,5 godz.	<0,001	<0,001	NS	0,001	NS	NS	
PL  ASA	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)</b>						
	0	0,009	NS	NS	NS	0,02	NS
	5 min.	0,01	NS	0,07	NS	0,007	NS
	30 min.	0,002	NS	0,03	NS	0,02	NS
	60 min.	0,001	NS	0,02	NS	0,01	NS
	120 min.	0,03	NS	0,08	NS	NS	NS
	0	0,03	NS	NS	NS	0,007	NS
	5 min.	NS	NS	NS	NS	0,07	NS
30 min.	0,02	NS	NS	NS	0,08	NS	
60 min.	0,03	NS	NS	NS	0,03	NS	
120 min.	0,06	NS	NS	NS	0,07	NS	
PL  ASA	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)</b>						
	0	NS	NS	NS	0,03	0,05	NS
	1,5 godz.	NS	NS	NS	0,08	0,04	NS
	3,0 godz.	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	4,5 godz.	NS	NS	NS	NS	0,03	NS
	0	0,08	0,002	0,07	0,04	NS	NS
	1,5 godz.	0,03	0,004	NS	0,07	0,03	NS
	3,0 godz.	NS	0,008	NS	0,006	0,04	NS
4,5 godz.	0,049	0,006	NS	0,03	NS	NS	
ASA	<b>Tryptaza w surowicy (ng/mL)</b>				(-)	(-)	(-)
	5 min	NS	0,07	NS			
	30 min	NS	0,09	NS			
	60 min	NS	0,07	0,03			
120 min	NS	0,02	NS				

Tabela 8b. Różnice poziomów niektórych metabolitów kwasu arachidonowego i tryptazy wyjściowo i po próbie z placebo lub aspiryną pomiędzy grupami chorych na AIAR, ANN i NARES oraz osobami zdrowymi

PL - placebo, ASA - aspiryna



Rys. 6. Zmiany poziomu LTE<sub>4</sub> w moczu (wyrażone jako średni logLTE<sub>4</sub> ± błąd standardowy) w grupach chorych na AIAR, ANN i NARES oraz u osób zdrowych

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001



### 4.3. Porównanie chorych z AIAR wykazujących różne typy odpowiedzi na aspirynę (BNR i NR)

#### 4.3.1. Wyjściowa ocena kliniczna chorych i wyniki badań dodatkowych

Jak wspomniano powyżej, dodatnią reakcją ze strony nosa i oskrzeli (BNR) stwierdzono u 19 z 30 (63,3%) chorych na AIAR, natomiast izolowaną reakcją ze strony nosa - u 11 (36,7%). Dane kliniczne tych chorych zawiera tab. 9, a wyniki badań dodatkowych - tab. 10.

DANE KLINICZNE	BNR (n=19)		NR (n=11)	
	n (%)	M ± SD	n (%)	M ± SD
Płeć (liczba kobiet)	14 (73,7)		6 (54,6)	
Wiek		45,3 ± 12,9*		36,0 ± 9,5
Czas trwania nieżyty nosa (lata)		13,0 ± 8,0		8,9 ± 5,9
Chorzy na przewlekły nieżyt nosa	18 (94,7)		10 (90,9)	
Chorzy na ciężki nieżyt nosa	16 (84,2)*		4 (36,4)	
Częstość objawów ze strony nosa (liczba dni w tygodniu)		6,4 ± 1,0*		4,5 ± 2,3
POLIPY NOSA	17 (89,5)**		4 (36,4)	
Czas trwania polipów nosa (lata)		6,0 ± 4,4**		1,3 ± 3,0
ASTMA OSKRZELOWA	19 (100)		10 (90,9)	
Czas trwania astmy oskrzelowej (lata)		7,6 ± 5,9*		3,6 ± 4,3
Klasyfikacja ciężkości astmy oskrzelowej		3,6 ± 0,8**		2,8 ± 1,0
Hospitalizacje z powodu astmy oskrzelowej	12 (63,2) <sup>1</sup>		4 (36,4)	
Pokrzywka w wywiadzie	4 (21,1)		3 (27,3)	
Wywiad rodzinny	10 (52,6)		6 (54,6)	
nieżyt nosa	5 (26,3)		5 (45,5)	
polipy nosa	4 (21,1)		1 (9,1)	
astma oskrzelowa	7 (36,8)		4 (36,4)	
ZABIEGI LARYNGOLOGICZNE				
Chorzy po polipektomii	14 (73,7)*		3 (27,3)	
Liczba polipektomii		2,3 ± 2,7 <sup>1</sup>		0,8 ± 1,4
Chorzy po wielokrotnych polipektomiach	8 (57,1)		3 (100)	
Chorzy po etmoidektomii	3 (15,8)		(-)	
KORTYKOSTEROIDOTERAPIA				
GKS doustne	11 (57,9)		3 (27,3)	
czas trwania terapii (lata)		1,0 ± 2,2		0,9 ± 2,4
średnia dawka (mg/dobę)		1,1 ± 2,7		1,1 ± 2,6
GKS wziewne	18 (94,7)*		7 (63,6)	
czas trwania terapii (lata)		5,8 ± 4,5**		1,3 ± 1,9
średnia dawka (µg/dobę)		830 ± 552,6		800 ± 947
GKS donosowe	17 (89,5)		7 (63,6)	
czas trwania terapii (lata)		3,7 ± 4 <sup>1</sup>		1,0 ± 1,0
średnia dawka (µg/dobę)		105,3 ± 78		90,9 ± 83,1
Leki antyleukotrienowe	2 (10,5)		3 (27,3)	

Tabela 9. Dane kliniczne u chorych z BNR i NR

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; <sup>1</sup>  $p = 0,06-0,07$

BADANIA DODATKOWE	BNR	NR
	M ± SD	M ± SD
IgE całkowita (UI/L)	90,2 ± 85	92,4 ± 98,5
Eozynofilia krwi (w mm <sup>3</sup> )	610,3 ± 389,6	448,8 ± 383,7
FEV1 (% wartości należnej)	84,0 ± 12,2	87,0 ± 12,5
Dodatknie testy skórne (n, %)	5 (26,3)	7 (63,6) <sup>1</sup>
<b>PARAMETR TK ZATOK</b>		
Punktacja TK według Newmana (214)	28,5 ± 5,8**	16,5 ± 12,4
Punktacja TK według Zarychty (175)	31,1 ± 6,5*	18,5 ± 13,3
Prawy przewód nosowy	2,8 ± 0,7*	1,6 ± 1,6
Lewy przewód nosowy	2,8 ± 0,7*	1,9 ± 1,5
OMC (strona prawa)	2,6 ± 1,0	1,9 ± 1,5
OMC (strona lewa)	2,8 ± 0,8	1,9 ± 1,5
Zatoka czołowa prawa	2,8 ± 0,7**	1,3 ± 1,4
Zatoka czołowa lewa	2,8 ± 0,7**	1,5 ± 1,4
Zatoka szczękowa prawa	2,9 ± 0,2*	2,1 ± 1,2
Zatoka szczękowa lewa	2,9 ± 0,2*	2,2 ± 1,3
Zatoka klinowa	2,8 ± 0,7**	1,1 ± 1,5
Sitowie (strona prawa)	2,8 ± 0,7**	1,5 ± 1,5
Sitowie (strona lewa)	2,8 ± 0,7**	1,5 ± 1,5
<b>CYTOLOGIA BŁ. ŚLUZOWEJ NOSA</b>		
Odsetek eozynofili (%)	21,2 ± 26,7	12,4 ± 20,5
obecność degranulacji eozynofili (n)	9 (50)	5 (45,5)
Obecność bazofili (n)	1 (5,6)	1 (9,1)
odsetek bazofili (%)	0,1 ± 0,2	1,6 ± 5,4

Tabela 10. Wyniki badań dodatkowych u chorych z BNR i NR

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; <sup>1</sup> tendencja -  $p = 0,06$

#### 4.3.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną

##### Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczna była silniej wyrażona u chorych z grupy BNR niż NR, co wyrażało się wyższymi sumami punktów określających poszczególne objawy kliniczne w tej grupie. Istotne różnice stwierdzono pomiędzy sumami punktów określających uczucie duszności ( $26,4 \pm 12,9$  vs  $4,7 \pm 7,5$ ;  $p < 0,001$ ) i ilością wydzieliny z nosa ( $37,7 \pm 11,6$  vs  $28,2 \pm 10$ ;  $p = 0,03$ ).

##### Spirometria

Średni spadek wartości FEV1 w czasie próby z aspiryną był większy w grupie BNR ( $26,9 \pm 5,6\%$  vs  $5,9 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,001$ ).

## **Rynometria akustyczna**

Średnia wyjściowa wartość tVOL12 w dniu aspiryny była niższa w grupie BNR niż w NR ( $48,3 \pm 16,6 \text{ cm}^3$  vs  $69,7 \pm 24,9 \text{ cm}^3$ ;  $p=0,04$ ). Zestawienie pozostałych wyjściowych parametrów rynometrii akustycznej umieszczono w zał. 1 (tab. 1, 2). W obu grupach aspiryna wywołała podobny, istotny spadek tVOL12 ( $48,7 \pm 20,5\%$  i  $45,2 \pm 20,7\%$ ,  $p<0,05$ ). Również inne parametry rynometrii akustycznej, takie jak tMCA1, tMCA2 czy tVOL2, uległy spadkowi pod wpływem aspiryny (zał. 2, tab. 1,2).

## **Przednia aktywna rynomanometria**

Średnia wyjściowa wartość zsumowanych przepływów wdechowych była nieznamiennie niższa u chorych z BNR w porównaniu z chorymi z NR (zał. 1, tab. 1), a spadek pod wpływem tego parametru wpływem aspiryny był większy u chorych z BNR ( $68,6 \pm 10,1$  vs  $40,7 \pm 17,1\%$ ;  $p=0,01$ ) (zał. 2, tab. 3).

## **Cytologia błony śluzowej nosa**

W obu grupach aspiryna spowodowała nieistotny wzrost odsetka eozynofili stwierdzonych w badaniu cytologicznym błony śluzowej nosa. Średnie odsetki tych komórek przed i po podaniu aspiryny przedstawiały się następująco: u chorych z BNR -  $19,4 \pm 16,3\%$  i  $28,9 \pm 30,3\%$ , a w NR -  $0,3 \pm 0,6\%$  oraz  $9,7 \pm 15,9\%$ .

## **Poziomy mediatorów**

Średnie wyjściowe poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu, 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu i moczu nie różniły się istotnie pomiędzy dniem placebo i aspiryny.

Zarówno w grupie chorych z BNR, jak i NR doszło do blisko czterokrotnego wzrostu LTE<sub>4</sub> w moczu, ale wartości wyjściowe w grupie BNR były około 4-krotnie wyższe niż u chorych z NR (tab. 11, rys. 7). Jedynie w grupie chorych z BNR stwierdzono istotny statystycznie wzrost LTE<sub>4</sub> w moczu pod wpływem aspiryny, jak również spadek tego metabolitu w dniu placebo (odpowiednio  $p=0<0,0001$  i  $p=0,0001$ ). Tylko u chorych z BNR zaobserwowano ponadto wzrost 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu pod wpływem aspiryny ( $p=0,002$ ). Poziomy 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w moczu nie uległy istotnym zmianom pod wpływem aspiryny.

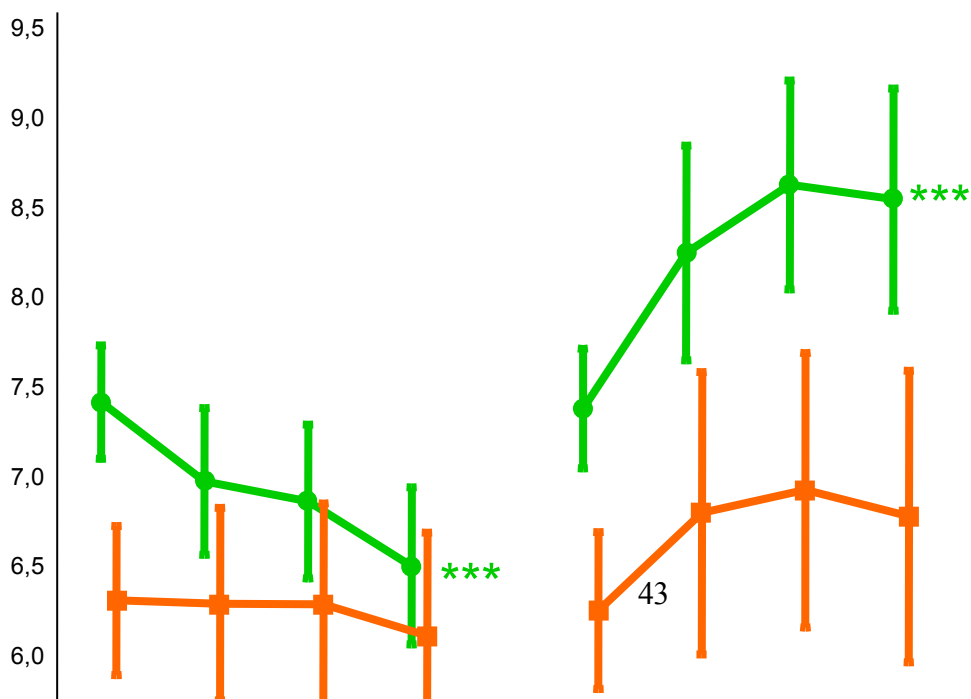
DZIEŃ	MEDIATOR	BNR	NR		
		M ± SD	M ± SD		
PL 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz. ASA 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz.	<b>LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/mg kreat.)</b>	<b>1859,5 ± 1075,9***</b>	576,4 ± 280,3		
		1426,7 ± 1381,2	666,5 ± 578,7		
		1297,2 ± 1209,3	719,0 ± 758,2		
		876,4 ± 650,3	555,1 ± 497,5		
		<b>1781,4 ± 1083,5***</b>	639,7 ± 608,1		
		<b>5204,1 ± 3567,4**</b>	2132,8 ± 3661,9		
		<b>7384,1 ± 5157,4**</b>	2175,9 ± 2719,4		
		<b>6900,2 ± 4932,6**</b>	2004,5 ± 2428,8		
		PL 0 5 min. 30 min. 60 min. 120 min. ASA 0 5 min. 30 min. 60 min. 120 min.	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)</b>	5,8 ± 2,9	4,4 ± 1,2
				7,5 ± 8,4	4,7 ± 1,6
				6,6 ± 4,4	5,1 ± 1,4
				7,1 ± 5,3	5,5 ± 2,5
6,9 ± 5,9	5,1 ± 2,6				
5,9 ± 4,9	5,2 ± 1,7				
8,8 ± 7,5	4,9 ± 1,3				
8,5 ± 6,6	5,2 ± 1,7				
9,0 ± 9,7	4,7 ± 1,7				
8,2 ± 8,7	4,6 ± 1,7				
PL 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz. ASA 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz.	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)</b>			0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,3
				0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,5
		0,7 ± 0,4	0,6 ± 0,4		
		0,7 ± 0,6	0,7 ± 0,7		
		0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3		
		0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,7		
		0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,4		
		0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3		

Tabela 11. Poziomy niektórych metabolitów kwasu arachidonowego wyjściowo i po próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych z BNR i NR

\*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Średni logLTE<sub>4</sub> w moczu [pg/mg kreat.]

Rys. 7. Zmiany poziomu LTE<sub>4</sub> w moczu (wyrażone jako średni logLTE<sub>4</sub> ± błąd standardowy) w trakcie próby prowokacyjnej z aspiryną w grupach BNR i NR  
\*\*\* $p < 0,001$



#### 4.4. Porównanie grup ANN (+) i ANN (-)

PLACEBO ASPIRYNA

##### 4.4.1. Wyjściowa kliniczna ocena chorych i wyniki badań dodatkowych

Dane kliniczne grup ANN (+) i ANN (-) przedstawiono w tab. 12, a wyniki badań dodatkowych - w tab. 13. Dane kliniczne poszczególnych chorych na ANN (+) przedstawiono w zał. 4.

DANE KLINICZNE	ANN (+) (n=5)		ANN (-) (n=25)	
	n	M ± SD	n (%)	M ± SD
Płeć (liczba kobiet)	3		17	
Wiek		38 ± 5,7		40,2 ± 11,2
Czas trwania nieżyty nosa (lata)		14,6 ± 10,1		15,4 ± 9,6
Chorzy na przewlekły nieżyt nosa	5		10	
Chorzy na ciężki nieżyt nosa	5		5	
Częstość objawów ze strony nosa (liczba dni w tygodniu)		6,6 ± 0,9		2,4 ± 1,7
POLIPY NOSA	3		12	
Czas trwania polipów nosa (lata)	4		9	
ASTMA OSKRZELOWA		3,2 ± 3,3		2,1 ± 5,1
Czas trwania astmy oskrzelowej (lata)		2,3 ± 1,5		1,8 ± 1
Klasyfikacja ciężkości astmy oskrzelowej	2	0,8 ± 1,3	2	0,5 ± 2,4
Hospitalizacje z powodu astmy oskrzelowej	0		4	
Pokrzywka w wywiadzie	2		12	
Wywiad rodzinny	1		10	
nieżyt nosa	(-)		2	
polipy nosa	1		1	
astma oskrzelowa				
ZABIEGI LARYNGOLOGICZNE				
Chorzy po polipektomii	2		6	
Liczba polipektomii		1,0 ± 1,4		0,7 ± 1,5
Chorzy po wielokrotnych polipektomiach	2		3	
Chorzy po etmoidektomii	2		3	
KORTYKOSTEROIDOTERAPIA				
GKS doustne	2		4	
czas trwania terapii (lata)		1,7 ± 3,5		0,4 ± 1,3
średnia dawka (mg/dobę)		1,6 ± 2,6		0,5 ± 1,9
GKS wziewne	3		5	
czas trwania terapii (lata)		2,1 ± 3,4		1,1 ± 3,2
średnia dawka (µg/dobę)		336 ± 341,3		227 ± 665,2
GKS donosowe	5		17	
czas trwania terapii (lata)		3,1 ± 2,8		1,7 ± 2,4
średnia dawka (µg/dobę)		140 ± 54,8		90 ± 81,6
Leki antyleukotrienowe	2		1	

Tabela 12. Dane kliniczne w grupach chorych z grupy ANN (+) i ANN (-)

BADANIA DODATKOWE	ANN (+)	ANN (-)
	M ± SD	M ± SD
IgE całkowita (UI/L)	81,8 ± 47,3	163,1 ± 177,1
Eozynofilia krwi (w mm <sup>3</sup> )	673,6 ± 421,9	510,6 ± 451,2
FEV1 (% wartości należnej)	101,1 ± 7,7	106,2 ± 13,3
<b>PARAMETR TK ZATOK</b>		
Punktacja TK według Newmana (214)	22,4 ± 8,8	13,6 ± 11,9
Punktacja TK według Zarychty (175)	25 ± 9,3	15 ± 13,2
Prawy przewód nosowy	2,6 ± 0,9	1,3 ± 1,5
Lewy przewód nosowy	2,8 ± 0,4	1,4 ± 1,5
OMC (strona prawa)	1,8 ± 1,6	1,3 ± 1,5
OMC (strona lewa)	1,8 ± 1,6	1,3 ± 1,5
Zatoka czołowa prawa	1,4 ± 1,5	1 ± 1,3
Zatoka czołowa lewa	1,8 ± 1,6	1,1 ± 1,3
Zatoka szczękowa prawa	2,6 ± 0,9	1,6 ± 1,3
Zatoka szczękowa lewa	2,6 ± 0,9	1,7 ± 1,3
Zatoka klinowa	2,4 ± 1,3	1 ± 1,4
Sitowie (strona prawa)	2,6 ± 0,5	1,5 ± 1,4
Sitowie (strona lewa)	2,6 ± 0,5	1,8 ± 1,4
Odsetek eozynofili (%)	48,2 ± 9,1	15,7 ± 21,8
obecność degranulacji eozynofili (n)	4 (80)	6 (26,1)
Obecność bazofili (n)	(-)	4 (17,4)
odsetek bazofili (%)	(-)	1,7 ± 5,2

Tabela 13. Zestawienie wyników badań dodatkowych w grupach chorych na ANN (+) i ANN (-)

#### 4.4.2. Ocena odpowiedzi podczas próby prowokacyjnej z aspiryną

##### Odpowiedź kliniczna i wyniki spirometrii

Jak wspomniano powyżej, dwóch z pięciu chorych z grupy ANN (+) miało objawy kliniczne po aspirynie (reakcja typu BNR i NR). Jedynie u chorej L. L. stwierdzono obecność spadku FEV1 po podaniu aspiryny (27,2%). Pozostali chorzy z grupy ANN (+) i ANN (-) nie wykazywali objawów klinicznych po podaniu aspiryny.

##### Rynometria akustyczna i przednia aktywna rynomanometria

W grupie ANN (+) u jednej z pięciu osób badanych wyjściowa wartość przepływu wdechowego w jednym z nozdrzy w dniu placebo nie przekraczała 250 ml/sek., a u trzech doszło do jego wahań przekraczających 20%, co uniemożliwiło kontynuację pomiarów w dniu testu z aspiryną (badanie to wykonano tylko u chorej L. L. wykazując spadek przepływów o 88%). Jak podano w rozdz. 4.2.2., badanie rynometryczne potwierdziło obecność reakcji u dwóch chorych na ANN (+) (u chorej L. L. o 48,6%, a chorego P. A. - o

54,2%). Wyjściowe parametry rynometrii akustycznej i rynomanometrii zestawiono w zał. 1 (tab. 1), a ich zmiany podczas próby prowokacyjnej z aspiryną - w zał. 2 (tab. 1).

### **Cytologia błony śluzowej nosa**

Średni odsetek eozynofili w grupie ANN (+) przed i po podaniu aspiryny wynosił  $16,8 \pm 26,2\%$  i  $26,8 \pm 24,8\%$ , a w ANN (-) -  $21,3 \pm 32,8\%$  i  $17,4 \pm 19,5\%$ .

### **Poziomy mediatorów**

Średnie poziomy badanych mediatorów u poszczególnych pięciu chorych na ANN (+) przedstawiono w tab. 14.

Średnie wyjściowe poziomy  $\text{LTE}_4$  w moczu i  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu oraz w moczu nie różniły się istotnie pomiędzy dniem placebo i aspiryny w żadnej z grup (tab. 15).

W dniu placebo zarówno w grupie chorych na ANN (+), jak i ANN (-) obserwowano spadek poziomu  $\text{LTE}_4$  w moczu (odpowiednio  $p=0,01$  i  $p=0,046$ ) (rys. 8). Chorzy na ANN (+) cechowali się istotnym wzrostem  $\text{LTE}_4$  w moczu ( $p=0,03$ ) (rys. 8) i tendencją do wzrostu  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu ( $p=0,075$ ) pod wpływem aspiryny.



**LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/mg kreat.)**

	<b>PLACEBO</b>				<b>ASPIRYNA</b>			
	wyjściowo	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.	wyjściowo	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.
<b>L. L.</b>	2040	1724	1411	926	2197	2382	4419	3442
<b>P. A.</b>	301	285	148	251	237	768	1090	379
<b>R. U.</b>	735	707	872	460	517	3682	920	936
<b>W. B.</b>	2116	750	650	370	1038	2941	3285	1529
<b>W. S.</b>	1347	357	329	244	848	3165	2754	800

**9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)**

	<b>PLACEBO</b>				<b>ASPIRYNA</b>			
	wyjściowo	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.	wyjściowo	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.
<b>L. L.</b>	0,78	0,97	0,72	0,70	0,39	0,38	0,58	0,37
<b>P. A.</b>	0,36	0,50	0,82	0,69	0,55	0,51	0,82	0,47
<b>R. U.</b>	0,52	0,68	0,72	0,64	1,75	1,96	1,51	1,20
<b>W. B.</b>	1,03	0,50	0,88	0,73	0,72	0,66	0,82	1,46
<b>W. S.</b>	0,25	0,39	0,21	0,65	0,46	0,39	0,39	1,47

**9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)**

	<b>PLACEBO</b>					<b>ASPIRYNA</b>				
	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.
<b>L. L.</b>	4,8	4,7	6,5	6,2	5,5	5,8	5,9	9,5	12,5	8,2
<b>P. A.</b>	2,5	2,8	1,9	2,7	2,0	2,2	4,9	2,5	2,8	2,0
<b>R. U.</b>	6,0	5,8	6,4	6,0	6,1	5,7	8,0	8,5	8,4	7,5
<b>W. B.</b>	8,7	17,9	11,4	11,3	12,1	29,7	26,2	30,6	32,4	31,2
<b>W. S.</b>	9,4	5,7	5,8	5,3	5,0	4,3	4,0	4,1	4,3	4,0

**Tryptaza w surowicy (ng/mL)**

	<b>PLACEBO</b>					<b>ASPIRYNA</b>				
	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.
<b>L. L.</b>	4,69	4,42	4,55	5,52	4,52	4,82	4,5	7,77	10,3	11,8
<b>P. A.</b>	n. b.					n. b.				
<b>R. U.</b>	n. b.					n. b.				
<b>W. B.</b>	11,5	10,8	10,7	11,8	9,7	12,0	11,6	10,9	12,1	9,85
<b>W. S.</b>	8,43	6,15	5,87	5,3	6,04	7,54	5,98	6,08	8,47	6,67

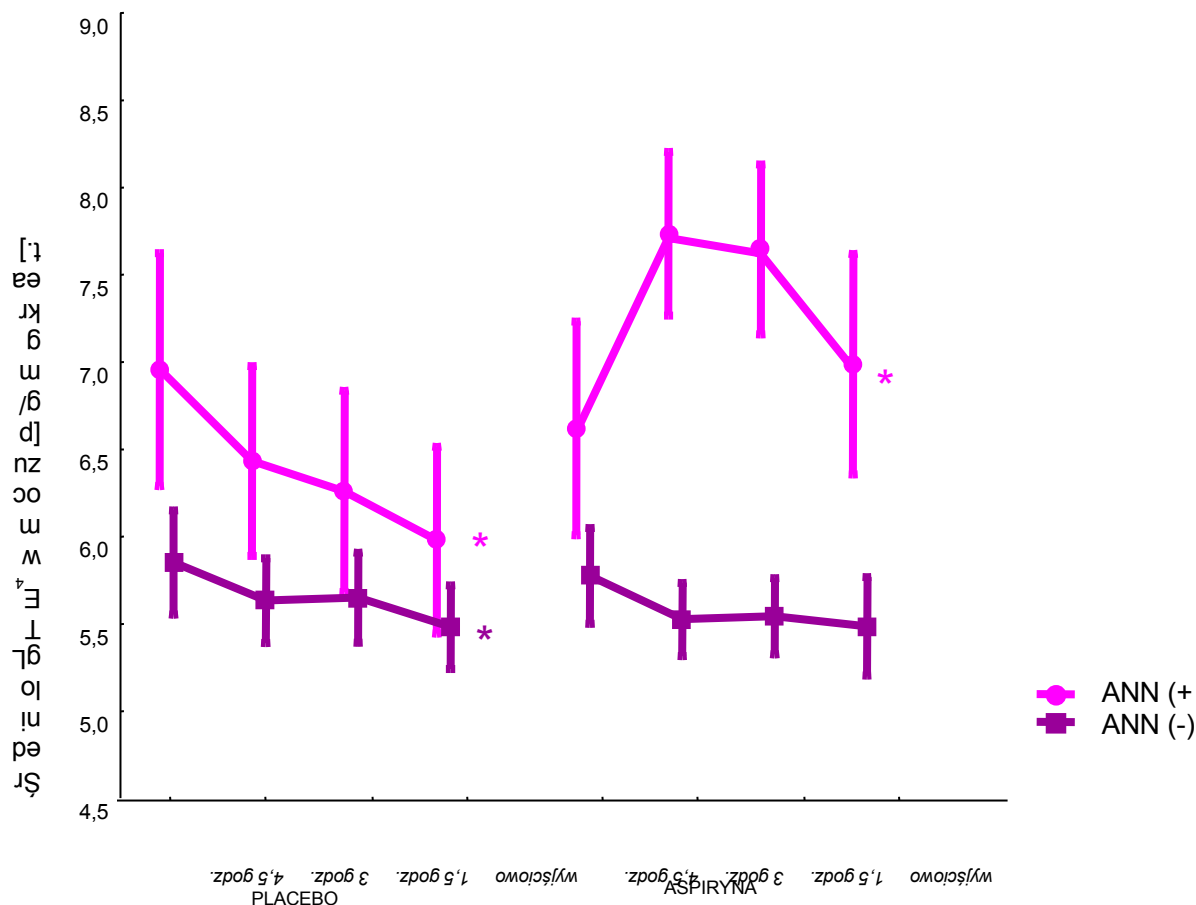
Tabela 14. Poziomy badanych mediatorów wyjściowo i po próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych na ANN (+)

*n. b.* - nie badano

DZIEŃ	MEDIATOR	ANN (+)	ANN (-)		
		M ± SD	M ± SD		
PL  ASA	<b>LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/mg kreat.)</b> 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz. 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz.	1307,8 ± 795,7*	425,9 ± 254,3		
		764,6 ± 574,5*	322,4 ± 162,2		
		682,0 ± 494,6	333,1 ± 208,6		
		450,2 ± 280,7	280,7 ± 156,1		
		967,4 ± 752,9 <sup>1</sup>	395,3 ± 302,0		
		2587,6 ± 1119,1***	280,6 ± 136,4		
		2493,6 ± 1487,2***	284,7 ± 128,7		
		1417,2 ± 1204,4**	294,8 ± 190,3		
		PL  ASA	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)</b> 0 5 min. 30 min. 60 min. 120 min. 0 5 min. 30 min. 60 min. 120 min.	6,3 ± 2,8*	3,5 ± 1,0
				7,4 ± 6,0*	3,5 ± 1,0
				6,4 ± 3,4*	3,5 ± 1,0
				6,3 ± 3,1*	3,4 ± 1,1
6,1 ± 3,7	4,0 ± 1,4				
9,5 ± 11,4	3,7 ± 1,5				
9,8 ± 9,3 <sup>1</sup>	4,3 ± 1,7				
11,0 ± 11,3	4,3 ± 1,9				
12,1 ± 12,0*	4,0 ± 1,9				
10,6 ± 11,8	4,1 ± 2,3				
PL  ASA	<b>9<math>\alpha</math>,11<math>\beta</math>-PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)</b> 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz. 0 1,5 godz. 3,0 godz. 4,5 godz.			0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,3
				0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,3
		0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3		
		0,7 ± 0,04	0,6 ± 0,3		
		0,8 ± 0,6	0,7 ± 0,3		
		0,8 ± 0,7	0,8 ± 0,3		
		0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,4		
		1,0 ± 0,5	0,8 ± 0,5		

Tabela 15. Poziomy eikozanoidów wyjściowo i po próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych z grupy ANN (+) i ANN (-)

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; <sup>1</sup> $p = 0,06-0,07$



Rys. 8. Zmiany poziomu LTE<sub>4</sub> w moczu (wyrażone jako średni logLTE<sub>4</sub> ± błąd standardowy) w trakcie próby prowokacyjnej z aspiryną w grupach ANN (+) i ANN (-)

\*  $p < 0,05$

#### 4.2.3. Badania kontrolne chorych na ANN (+) bez reakcji klinicznej na aspirynę

Trzech chorych z grupy ANN (+) (R. U., W. B. i W. S.) wykazujących bezobjawowe nieprawidłowości metabolizmu eikozanoidów po podaniu aspiryny, po dwóch latach obserwacji poddano kolejnej doustnej próbie prowokacyjnej z aspiryną (tab. 17). Próba ta wypadła dodatnio klinicznie pod postacią objawów ze strony nosa u chorych R.U. i W. B., a ujemnie u chorego W. S. (tab. 17). U chorych R. U. i W. B. objawy kliniczne ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych uległy istotnemu nasileniu w trakcie dwóch lat obserwacji.

U chorej R.U. po około 1,5 roku od wykonania pierwszej próby z aspiryną doszło do ujawnienia się klinicznych objawów nadwrażliwości na aspirynę po jej zażyciu (chora zaobserwowała pojawienie się wycieku wydzieliny z nosa, obrzęku i świądu twarzy oraz niewielkiej duszności). Kontrolna TK zatok wykonana po około dwóch latach od pierwszej większe zajęcie zatok (liczba punktów oceniana według skali Newmana wzrosła z 15 do

21). Dodatnią reakcją na aspirynę ze strony nosa potwierdzono za pomocą rymetrii akustycznej (wyjściowy przepływ przez nozdrza mierzony za pomocą rymometrii nie przekraczał 250 ml/sek.). W trakcie kolejnej próby prowokacyjnej z aspiryną nie obserwowano wzrostu LTE<sub>4</sub> w moczu pod wpływem aspiryny, ale zwracała uwagę wysoka wyjściowa wartość tego eikozanoidu w dniu aspiryny (tab. 17).

U chorej W. B. w okresie 7 miesięcy poprzedzających kolejną próbę prowokacyjną z aspiryną doszło do stopniowego zaostrzenia objawów astmy oskrzelowej (w tym okresie czasu pacjentka odstawiła leki rozkurczające oskrzela oraz kortykosteroidy wziewne) oraz nasilenia objawów nieżyty nosa, m. in. stałej utraty węchu (pomimo kolejnej polipektomii). Kontrolna TK zatok, podobnie jak pierwsza, wykazała zajęcie wszystkich zatok (liczba punktów - 33). Podczas drugiej próby prowokacyjnej z aspiryną reakcja ze strony nosa została potwierdzona zarówno przez rymetrię akustyczną, jak i rymometrię. Ponadto stwierdzono ponad 13-krotny wzrost poziomu LTE<sub>4</sub> w moczu po podaniu aspiryny (tab. 17).

Z kolei przebieg nieżyty nosa u chorego W. S. pomiędzy dwoma próbami prowokacyjnymi z aspiryną był stabilny, pacjent regularnie zażywał sterydy donosowe, a ponadto został poddany septoplastyce i immunoterapii. Kontrolna TK zatok wykazała zmniejszenie zmian zapalnych w zatokach (suma punktów uległa obniżeniu z 11 do 7). Podczas kolejnej próby prowokacyjnej z aspiryną nie wykazano wzrostu LTE<sub>4</sub> w moczu po podaniu aspiryny.

	R. U.		W. B.		W. S.	
	I	II	I	II	I	II
<b>Odpowiedź kliniczna na aspirynę</b>						
Objawy ze strony nosa	-	++	-	+++	-	-
Rynometria akustyczna	-	+++	-	+++	n.b.	-
Rynomanometria	+PL	+PL	+PL	+++	+PL	+PL
<b>Nasilenie objawów klinicznych</b>						
astma oskrzelowa	+++	↑	+	↑	-	-
nieżyt nosa	++	↑	++	↑	+	+
zapalenie zatok	+	↑	++	↑	+	-

#### LTE<sub>4</sub> w moczu (pg/mg kreat.)

	PLACEBO				ASPIRYNA			
	wyjsc.	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.	wyjsc.	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.
R. U.	732	430	182	377	1889	458	423	512
W. B.	978	285	438	330	857	1061	6181	11695
W. S.	b. z.				245	305	166	108

#### 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w moczu (ng/mg kreat.)

	PLACEBO				ASPIRYNA			
	wyjsc.	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.	wyjsc.	1,5 godz.	3 godz.	4,5 godz.
R. U.	0,39	0,45	0,34	0,43	0,53	0,74	0,83	0,44
W. B.	0,31	0,24	0,26	0,26	0,34	0,30	0,30	0,24
W. S.	b. z.				0,61	0,53	0,54	0,52

#### 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu (pg/mL)

	PLACEBO					ASPIRYNA				
	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.	wyjsc.	5 min.	30 min.	60 min.	120 min.
R. U.	2,9	3,8	2,4	2,7	2,1	2,8	2,7	2,7	3,1	2,5
W. B.	2,4	2,7	4,2	3,8	3,8	3,2	2,6	2,5	4,6	4,2
W. S.	b.z.					2,8	2,8	2,7	2,8	3,0

Tabela 17. Zestawienie cech klinicznych i zaburzeń eikozanoidów podczas wyjściowej (I) i kontrolnej (II) próby prowokacyjnej z aspiryną u 3 chorych na ANN (+) bez reakcji klinicznej podczas wyjściowej próby prowokacyjnej z aspiryną

- brak zmian, + niewielkie nasilenie zmian, ++ umiarkowane nasilenie zmian, +++ istotne nasilenie zmian, ↑ zaostrenie przebiegu choroby, n. b. - badania nie było, +PL - badanie dodatnie w trakcie dnia placebo, b. z. - brak zgody na przeprowadzenie badania

## 4.5. Porównanie chorych na ANN (-) i NARES

Dokładne dane kliniczne i biochemiczne dotyczące grup NARES i ANN (-) podano powyżej w rozdz. 4.2. i 4.4. Poniżej przedstawiono istotne różnice pomiędzy tymi grupami:

### 1) dane kliniczne

- więcej chorych na NARES zgłaszało nieżyt nosa o przewlekłym i ciężkim charakterze ( $p < 0,001$ )
- objawy nieżytu nosa występowały częściej w ciągu tygodnia u chorych na NARES ( $p < 0,001$ )
- mniej chorych na NARES zgłaszało dodatni wywiad rodzinny w kierunku nieżytu nosa ( $p = 0,03$ )

### 2) wyniki badań dodatkowych

- poziom IgE całkowitej był niższy u chorych na NARES ( $p < 0,001$ )
- średnia wartość FEV1 była niższa u chorych na NARES ( $p = 0,02$ )
- suma punktów zajęcia zatok była większa w grupie NARES niezależnie od zastosowanej skali ( $p = 0,03$ )
- odsetek eozynofili naciekających błonę śluzową nosa był wyższy w grupie NARES ( $p < 0,001$ ); częściej też komórki te ulegały degranulacji ( $p < 0,001$ )

### 3) poziomy mediatorów

- chorzy na NARES cechowali się wyższymi średnimi wyjściowymi poziomami  $9\alpha, 11\beta$ -PGF<sub>2</sub> zarówno w dniu placebo, jak i aspiryny ( $p < 0,05$ ).

## 5. Dyskusja

### Wydzielanie eikozanoidów w różnych typach odpowiedzi na aspirynę u chorych na AIAR

Podobnie jak w innych badaniach (51), również i w tej pracy zaobserwowano wzrost wydzielania  $\text{LTE}_4$  w moczu pod wpływem aspiryny u chorych z nadwrażliwością na aspirynę. Podział chorych na podgrupy zależnie od typu odpowiedzi ujawnił jednak odmienną ilościowo i jakościowo odpowiedź biochemiczną. Chorzy z odpowiedzią zarówno ze strony oskrzeli, jak i nosa (z ang. *bronchial and nasal reaction*, *BNR*), cechowali się wyższymi średnimi wyjściowymi poziomami  $\text{LTE}_4$  w moczu w porównaniu do chorych z izolowaną reakcją ze strony nosa (z ang. *nasal reaction*, *NR*). Ponadto jedynie w grupie chorych z BNR doszło do istotnego wzrostu tego eikozanoidu pod wpływem aspiryny.

W literaturze istnieje niewiele doniesień dotyczących wydzielania eikozanoidów, zwłaszcza  $\text{LTE}_4$ , w zależności od typu reakcji na aspirynę (116, 117, 216, 217). Daffern i wsp. wykryli korelację pomiędzy stopniem wzrostu  $\text{LTE}_4$  po aspirynie a nasileniem reakcji na aspirynę wyrażonym spadkiem  $\text{FEV}_1$  (117). Najwyższe wartości  $\text{LTE}_4$  w moczu u chorych na AIAR poddanych doustnej i wziewnej prowokacji aspiryną wykazano u tych chorych, u których obserwowano nasilone objawy pozaoskrzelowe (91).

Podobnie jak miało to miejsce w przypadku  $\text{LTE}_4$ , istotny wzrost  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu (lecz nie w moczu) po próbie prowokacyjnej z aspiryną stwierdzono jedynie u chorych z BNR. Wzrost tego eikozanoidu w moczu odnotowany przez innych autorów (113, 218) mógł być związany z zastosowaniem innego typu testu prowokacyjnego (wziewny i dożylny), metodą oznaczania (metoda immunoenzymatyczna) oraz sposobem analizowania zmian poziomu  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  (procent maksymalnego wzrostu). W ostatnio opublikowanej pracy również nie stwierdzono istotnego wzrostu  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w moczu po doustnej próbie prowokacyjnej z aspiryną u chorych na AIAR (118). Wykazano, że wzrost  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w moczu był wyższy w przypadku inhalacji większych dawek aspiryny lizynowej, co sugeruje zależność wydzielania tego eikozanoidu od dawki aspiryny (113). W obecnym badaniu próbę przerywano ze względów bezpieczeństwa natychmiast po wystąpieniu istotnego spadku  $\text{FEV}_1$ , a  $\text{PD}_{20}$  aspiryny były stosunkowo niskie.

Inną przyczyną rozbieżnych obserwacji dotyczących poziomów  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w moczu może być szybki metabolizm  $\text{PGD}_2$  do co najmniej 20 pochodnych wydzielanych do moczu, z których główną, ale nie jedyną, jest  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  (219). Wydaje się zatem, iż

miar poziomu  $9\alpha,11\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu mógłby być bardziej czułym markerem aktywacji komórek tłuszczowych niż jej poziom w moczu (118, 215, 220).

Paradoks, dlaczego aspiryna, której zasadniczym mechanizmem działania jest hamowanie COX, a zatem zmniejszenie produkcji prostanoidów, wyzwała u chorych na AIAR wzrost  $9\alpha,11\beta$ -PGF<sub>2</sub>, metabolitu PGD<sub>2</sub>, nie znalazł do tej pory przekonującego wyjaśnienia (129). Kwestią otwartą, ze względu na sprzeczne wyniki badań (46, 48, 142), pozostaje ewentualne zaburzenie proporcji COX-1 do COX-2 w górnych i dolnych drogach oddechowych chorych na AIAR. Wytwarzanie prostaglandyn przez COX-2 może ulec zaburzeniu w wyniku obecności polimorfizmu COX-2 czy wpływu kortykosteroidoterapii (103, 221, 222). Możliwe, iż nasilony stan zapalny błony śluzowej dróg oddechowych, cecha chorych na AIAR - zwłaszcza tych z BNR - może wiązać się z nieprawidłową odpowiedzią COX-2 na takie czynniki, jak np. aspiryna czy wirusy (221, 223).

Wysokie wyjściowe poziomy tryptazy obserwowane w grupie AIAR sugerują, iż źródłem  $9\alpha,11\beta$ -PGF<sub>2</sub> są komórki tłuszczowe. Skoro u chorych z nadwrażliwością na aspirynę nie udało się wykazać obecności swoistych dla aspiryny IgE, pobudzenie komórek tłuszczowych musi następować w drodze mechanizmów nieswoistych, być może hipoksji czy mediatorów prozapalnych, również cys-LTs, których nadprodukcja jest typowa dla AIAR (224).

Istnieje co najmniej kilka odpowiedzi na pytanie, dlaczego przemiany eikozanoidów są ilościowo i jakościowo odmienne w różnych typach reakcji na aspirynę. Znaczenie może mieć inne nasilenie procesu zapalnego w górnych lub dolnych drogach oddechowych, stadium choroby lub wpływ innych czynników, np. terapii lub zaburzeń genetycznych.

Najbardziej oczywistym wytłumaczeniem zróżnicowania odpowiedzi biochemicznej mogłaby być mniejsza powierzchnia błony śluzowej nosa w porównaniu z oskrzelami. Warto jednak zaznaczyć, iż wynosi ona aż 200 cm<sup>2</sup>, a w porównaniu z oskrzelami jest o wiele lepiej unaczyniona i unerwiona (2). Kluczową cechą AIAR jest przewlekłe zapalenie zatok o ciężkim przebiegu, a nieprawidłowości wydzielania cys-LTs wykazano zarówno w oskrzelach, jak i w polipach nosa (126). Należy zauważyć, że obecność astmy *per se* nie była czynnikiem różnicującym chorych z BNR i NR, w przeciwieństwie do stopnia jej zaawansowania. Chorzy z BNR cechowali się wyższym stopniem nasilenia astmy, częściej byli hospitalizowani z powodu jej zaostrzeń i wymagali bardziej intensywnej kortykosteroidoterapii wziewnej. W innych badaniach nie udało się wykazać związku pomiędzy wysokimi wyjściowymi poziomami LTE<sub>4</sub> w moczu a płcią, wiekiem, typem astmy, stopniem jej ciężkości czy średnimi PD<sub>20</sub> aspiryny u chorych o różnym nasileniu reakcji na próbę prowokacyjną z aspiryną (117, 217). W tym kontekście zwraca uwagę istotnie



większe zajęcie prawie wszystkich zatok chorych z BNR w porównaniu z chorymi z NR. Chorzy z grupy BNR częściej chorowali na polipy nosa i wymagali większej liczby polipektomii. Częściej też skarżyli się na nieżyt nosa o przewlekłym, ciężkim charakterze. Ogółem chorzy na AIAR z polipami nosa charakteryzowali się wyższymi wyjściowymi poziomami eikozanoidów. W ostatnio przeprowadzonym badaniu wykazano, iż cechą nasilonego zapalenia zatok i polipów nosa są wysokie wyjściowe poziomy cys-LTs (225).

Kolejną przyczyną obserwowanych różnic pomiędzy chorymi z BNR a NR mogłaby być remisja kliniczna. U trzech chorych z NR kilka lat wcześniej stwierdzono typowe reakcje ze strony oskrzeli w trakcie doustnych lub wziewnych testów prowokacyjnych z aspiryną. Indywidualną zmienność odpowiedzi na aspirynę obserwuje się u około 30% chorych na AIAR (26, 27, 91, 226). Przyczyną tego zjawiska mogłoby być złagodzenie objawów klinicznych dzięki kortykosteroidoterapii czy lekom antyleukotrienowym (169). Terapia tymi lekami nie odpowiada jednak za mniejsze wydzielanie cys-LTs pod wpływem próby prowokacyjnej z aspiryną (32).

Nie jest też wykluczone, iż niektórzy chorzy wykazujący jedynie reakcje ze strony nosa reprezentują podgrupę chorych o odmiennym klinicznie fenotypie i zaburzeniach na poziomie molekularnym (np. obecność polimorfizmu określonych enzymów kaskady kwasu arachidonowego, zaburzenia wrażliwości receptorów cysteinylowych czy zaburzenia regulacji COX).

Być może też izolowana odpowiedź ze strony nosa jest po prostu wykładnikiem fazy ewolucji AIAR, rozpoczynającej się w górnej części drzewa oskrzelowego. Potwierdzeniem tej hipotezy mógłby być fakt, iż chorzy z NR byli młodsi, a czas trwania astmy oskrzelowej i polipów nosa był krótszy w tej grupie.

Chociaż rola cys-LTs w patogenezie AIAR nie ulega kwestii (51), nadal nie jest jasne, czy określony poziom  $LTE_4$  w moczu może mieć praktyczne znaczenie w przesiewowej diagnostyce nieżytów nosa. Jak dotąd wykazano, iż najwyższe wyjściowe poziomy  $LTC_4$  w popłuczynach z błony śluzowej nosa charakteryzowały chorych z nawrotami polipów nosa (227). Próba arbitralnego wyznaczenia granicznej wartości wyjściowego  $LTE_4$  w moczu na co najmniej 1000 pg/mg kreat., wykazała obecność takiego poziomu u 79% chorych z BNR i 15% z grup NARES i ANN (-) łącznie. Współistnienie rozległego zajęcia zatok w TK stwierdzono u 76,5% chorych z BNR i tylko u jednej osoby z NARES (3,3%). U niektórych chorych z podejrzeniem AIAR, u których próba z aspiryną jest przeciwwskazana, takie złożone kryterium mogłoby wskazywać na istotne prawdopodobieństwo reakcji o typie BNR.

## Atopia czynnikiem ryzyka nadwrażliwości na aspirynę?

Opublikowano jedynie kilka badań, których celem była próba zdiagnozowania AIAR u chorych z ujemnym wywiadem w kierunku nadwrażliwości na aspirynę. Dodatnią odpowiedź ze strony oskrzeli podczas doustnej próby prowokacyjnej z aspirynę wykazano u 8,8% ze 171 chorych na astmę oskrzelową (229). Wziewna próba prowokacyjna z aspiryną spowodowała niewielki spadek oporu płuc u 10% z 40 pacjentów z polipami nosa i/lub astmą oskrzelową (209).

W oparciu o pojedyncze przypadki ujawnienia się nadwrażliwości na aspirynę w przebiegu NARES sugerowano, iż AIAR rozwija się u chorych na ten typ nieżyty nosa (80). Tymczasem w obecnym badaniu wszystkie próby prowokacyjne z aspiryną u 30 chorych na NARES wypadły ujemnie, natomiast u pięciu z 30 chorych na ANN stwierdzono nieprawidłową biochemiczną reakcję na aspirynę, współistniejącą u dwóch osób z reakcją kliniczną typu BNR i NR. Przeprowadzone po dwóch latach kontrolne próby prowokacyjne z aspiryną wykazały obecność reakcji typu NR u kolejnych dwóch chorych.

Nowsze badania potwierdzają współistnienie atopii z AIAR (73, 75, 81-83). Ryzyko skurczu oskrzeli wyzwolonego przez aspirynę jest wyższe u chorych na atopowy nieżyt nosa w porównaniu do osób nieatopowych (2,6% i 0,3%, RR = 7,7;  $p < 0,0001$ ) (75). Obecność atopii koreluje z AIAR (73). Nadwrażliwość na aspirynę i uczulenie na alergeny roztoczy kurzu domowego są czynnikiem ryzyka rozwoju ciężkiej astmy (229). W badaniach amerykańskich i japońskich 66 i 78% chorych na AIAR miało dodatnie testy skórne z pospolitymi alergenami wziewnymi (24, 230). U chorych na AIAR opisywano znamienne wyższy odsetek nadwrażliwości na antybiotyki, metale ciężkie, alergeny pokarmowe czy nawet kortykosteroidy (73, 82). W obecnym badaniu nadwrażliwość na antybiotyki i kortykosteroidy zgłaszało około 23 i 3% chorych na AIAR, a 53% z nich miało dodatni wywiad rodzinny w kierunku nieżyty i polipów nosa oraz astmy oskrzelowej.

W AIAR nie udało się jednak potwierdzić mechanizmu IgE-zależnego, choć sugerowano, że gwałtowna reakcja po NSLPZ przypomina wczesną fazę reakcji alergicznej. Wydaje się, że mechanizm taki, typowy dla atopii, w AIAR jest mało prawdopodobny. Z dotychczasowych badań wynika bowiem, że kluczową rolę w AIAR pełnią wyjściowe zaburzenia metabolizmu kwasu arachidonowego. Eikozanoidy odgrywają jednak istotną rolę także w patogenezie nieżyty alergicznego. Testy prowokacyjne z alergenem powodują korelujący z nasileniem objawów klinicznych wzrost cys-LTs w wydzielinie z nosa (231). Granulocyty kwasochłonne chorych na atopowy nieżyt nosa wydzielają więcej LTC<sub>4</sub> w porównaniu z osobami zdrowymi (232). W sezonowych zaostrzeniach alergicznego nieżyty nosa dochodzi do wzrostu ekspresji receptorów cysLT1 i cysLT2 na eozynofilach i komórkach tucznych (233). W polipach nosa chorych

alergicznym stwierdzono wyższe poziomy eikozanoidów niż u chorych niealergicznym (235). Wydaje się, iż współistnienie atopii i nadwrażliwości na aspirynę może skutkować nasileniem zaburzeń metabolizmu eikozanoidów. Największe nacieki eozynofilowe w tkankach polipów wykazano u chorych z jednoczesną atopią i nadwrażliwością na aspirynę (235). Wykazano, że podanie indometacyny potęgowało wywołany podaniem alergenem wyciek osocza i napływ leukocytów (236).

Nawet w świetle powyższych rozważań wydaje się nieprawdopodobne, aby obecność atopii była jedynym czynnikiem ryzyka rozwoju AIAR. Nieprawidłowe reakcje na aspirynę stwierdzono bowiem tylko u niektórych chorych na ANN - w grupie pacjentów z ANN (+). Od pozostałych chorych na ANN odróżniał ich cięższy przebieg kliniczny nieżyty nosa oraz wyższe średnie wyjściowe poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu i 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu.

Wszyscy chorzy na ANN (+) cierpieli na nieżyt nosa o charakterze przewlekłym i ciężkim, a dwie z trzech osób z polipami nosa przeżyło wielokrotne polipektomie. Zwraca uwagę wysoki odsetek eozynofili w cytologii błony śluzowej nosa. Średnie zajęcie zatok w grupie ANN (+) było wyższe, a wyjściowe wartości parametrów rymetrycznych i rymomanometrycznych były niższe w porównaniu z chorymi na ANN (-). U czterech z pięciu chorych na ANN (+) rozpoznano astmę oskrzelową.

Ostatnio zwraca się coraz więcej uwagi na niekorzystny wpływ nasilonego zapalenia błony śluzowej w górnych drogach oddechowych na przebieg astmy oskrzelowej. Wykazano bardziej nasilone objawy astmy i gorsze wyniki leczenia u chorych na ciężki nieżyt nosa (237, 238). Prawie wszyscy chorzy na astmę steroidozależną o ciężkim przebiegu mają zmiany w zatokach (238). Punktacja zajęcia zatok przekraczająca 12 punktów koreluje z obecnością astmy, swoistych IgE i eozynofilii obwodowej (214).

Wyjściowa przyczyna niepożądanych reakcji na aspirynę u chorych na ANN (+) pozostaje nieznana. Być może chorzy ci cechują się typowymi dla AIAR, opisywanymi powyżej zaburzeniami na poziomie molekularnym. Nie można też wykluczyć wpływu innych czynników zaburzających regulację stanu zapalnego: zewnątrzpochodnych (np. patogenów czy niektórych leków) lub wewnątrzpochodnych (np. obecności nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej).

Należy zwrócić uwagę, iż jedną z przyczyn sięgania po NSLPZ przez chorych na nieżyt nosa są zakażenia wirusowe. Prawie połowa chorych na AIAR początek choroby łączy z infekcją górnych dróg oddechowych (78). Postulowano udział wirusów w rozwoju AIAR (99), a także atopii (242-244). Zakażenia wirusowe mogą przebiegać odmiennie u chorych atopowych, a ich konsekwencją może być długotrwałe nasilenie stanu zapalnego. Uczulenie albuminą, poprzedzające infekcję wirusem, powoduje nasilenie produkcji IL-4 i IL-5 oraz pojawienie się nacieku z eozynofili zamiast typowego wzrostu IL-2 i IFN- $\gamma$  i

nacieku z neutrofilli (242). Zakażenie RV-39 skutkowało wzrostem poziomu IgE w surowicy krwi jedynie u chorych na alergiczny nieżyt nosa (243).

Obecnie podkreśla się rolę przewlekłego stanu zapalnego w atopii, który toczy się nawet pomimo braku objawów klinicznych (tzw. „minimalne przetrwałe zapalenie błony śluzowej nosa”) (1). Być może u niektórych chorych na ANN o ciężkim, przewlekłym przebiegu w wyniku utraty mechanizmów kontrolujących (np. niedostatecznego wydzielania PGE<sub>2</sub>), ma miejsce stała, wyjściowo wzmożona synteza cys-LTs i prozapalnych prostaglandyn. Po kontakcie z aspiryną, hamującą wytwarzanie ochronnie działającej PGE<sub>2</sub>, dochodziłoby do pojawienia się mniej lub bardziej widocznych objawów klinicznych.

Astma aspirynowa przypomina zespół Churga i Strauss (z ang. *Churg-Strauss syndrome*, CSS), charakteryzujący się podobnie przebiegającym zapaleniem zatok i wysoką eozynofilią krwi. Pierwszą fazą CSS jest alergiczny nieżyt. Sugerowano sprawczą rolę leków antyleukotrienowych w wyzwalaniu CSS. Leki te zażywały 2 chore na ANN (+). U pacjentki R. U. stwierdzono w przeszłości eozynofilię płucną (kilkakrotne badania w kierunku obecności przeciwciał typu ANCA wypadły ujemnie). U części chorych na AIAR wykryto ANCA (245), a ostatnio doniesiono o trzech przypadkach CSS współistniejącego z nadwrażliwością na aspirynę (246). Być może niektóre przypadki AIAR mogłyby być odmianą CSS, w której nie dochodzi do pełnoobjawowej manifestacji układowego zapalenia naczyń.

Po uwzględnieniu zjawiska nadwrażliwości na NSLPZ ograniczonego do górnych dróg oddechowych i możliwości wygaszenia reakcji na aspirynę (27) można przyjąć, że nadwrażliwość na aspirynę jest o wiele bardziej powszechna, niż się sądzi i może narastać z racji coraz większej dostępności NSLPZ. Nie jest pewne, czy nieprawidłowe reakcje na aspirynę mają charakter utrwalony, czy przemijający, związany np. z okresowym zaostrzeniem objawów nieżyty nosa i/lub astmy oskrzelowej. Być może też fakt, iż częstość alergicznego nieżyty nosa jest niepomiarowo większa niż NARES, sprzyjał wykryciu reakcji poaspirynowych u chorych na ANN w obecnym badaniu. W przedstawionej pracy zastosowano czułe metody ich oceny, takie jak rynometria akustyczna czy oznaczenia poziomów eikozanoidów. Niektórzy autorzy zalecają ostrożne sięganie po NSLPZ u chorych na astmę oskrzelową (148) czy polipy nosa (69). Być może kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nadwrażliwości na aspirynę mógłby być atopowy nieżyt nosa o ciężkim przebiegu.

## Znaczenie wyjściowych zaburzeń eikozanoidów w etiopatogenezie NARES

Chociaż nacieki eozynofilowe błony śluzowej nosa stanowią kryterium rozpoznania NARES, wyniki przedstawionej pracy sugerują istotny udział w rozwoju tego typu nieżyty również innych komórek - mastocytów. Wyjściowy średni poziom  $9\alpha,11\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu był wyższy u chorych na NARES niż u chorych na ANN (-), u których nie stwierdzono nieprawidłowych reakcji na aspirynę. Jest to znalezisko co najmniej zastanawiające w świetle kluczowej roli komórek tłuszczowych w reakcjach IgE-zależnych (61, 63, 64).

Eozynofile nie są jedynymi komórkami obecnymi w cytologii błony śluzowej nosa u chorych na NARES. Zwraca uwagę najwyższy spośród wszystkich grup odsetek komórek metachromatycznych, na które składają się bazofile i dwie subpopulacje komórek tłuszczowych (26,7%) (1). Zdaniem Meltzera i wsp., obecność bazofili jest typowa nie tylko dla alergii i astmy aspirynowej, lecz i NARES (181). Metoda badania umniejszać może rolę tych komórek, łatwo degranulujących pod wpływem różnych czynników nieswoistych i mieszczących się często w głębszych warstwach błony śluzowej nosa (170, 247, 248). Biotaty błony śluzowej nosa i zatok wykazują wzrost liczby zarówno eozynofili, jak i komórek tłuszczowych w przebiegu niealergicznego nieżyty nosa (45, 188).

Na podstawie zebranego materiału trudno rozstrzygnąć, które z tych komórek mają większe znaczenie w rozwoju NARES. Nie badano swoistych dla eozynofili markerów mediatorowych, np. ECP. Wiadomo jednak, że podstawowym źródłem PGD<sub>2</sub> są komórki tłuszczowe, a jedynie niewielkie jej ilości są wydzielane przez płytki krwi i makrofagi. Leukotrieny cysteinylowe są natomiast mediatorami obecnymi zarówno w komórkach tłuszczowych, jak i eozynofilach.

U zdrowej osoby liczba eozynofili w organizmie jest ograniczona i podlega ścisłej regulacji (249). Obecność tych komórek w tkankach nigdy nie jest przypadkowa i jest wynikiem pobudzenia ich wytwarzania, chemotaksji, adhezji, aktywacji oraz zahamowania apoptozy (249). W trakcie przewlekłego zapalenia, np. w NARES, dochodzi prawdopodobnie do podtrzymywania procesu zapalnego przez eozynofile i wydzielane przez nie związki: ECP, EDN, MBP, cytokiny Th2-zależne, wolne rodniki, eikozanoidy, czynniki wzrostowe, metaloproteazy i elastazy (9, 53). W przedstawionym badaniu chorych na NARES cechowała degranulacja eozynofili, pośredni dowód ich aktywacji. Uważa się, że odsetek eozynofili koreluje ze stopniem nasilenia choroby w NARES - podobnie jak ma to miejsce w alergicznym nieżycie nosa (170, 181).

Przyczyna powstawania nacieku eozynofilowego w NARES jest nieznana, ale nie jest wykluczone, że ważną rolę odgrywa w nim wyjściowa aktywacja komórek tłuszczowych obdarzonych zdolnością wydzielania IL-5, GM-CSF i RANTES (65).

Istnieją pojedyncze obserwacje dotyczące miejscowej produkcji swoistych IgE w błonie śluzowej nosa u niektórych chorych na nieżyt nosa, przy ich nieobecności w krążeniu obwodowym (188, 192). W związku z powyższym sugerowano, że mechanizm zapalenia w NARES jest IgE-zależny (zjawisko „entopii”) (188). Zachodzi jednak pytanie, dlaczego tak nasilony proces zapalny obecny w NARES (o czym świadczą podwyższone wyjściowe poziomy eikozanoidów i obraz TK zatok) miałby mieć charakter ograniczony, skoro obecnie uważa się, iż nieżyt nosa jest chorobą systemową (2).

Obecnie coraz większą rolę przypisuje się innym, IgE-niezależnym mechanizmom zapalenia błony śluzowej nosa (1-3). W tym ujęciu nacieki eozynofilowe w NARES mogłyby być wtórne do aktywacji komórek tucznych czynnikami nieswoistymi. Chorzy na NARES biorący udział w tym badaniu zgłaszali nasilenie objawów nieżytu nosa pod wpływem zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego, zmian pogody lub substancji drażniących. Tak różne czynniki jak adenozyne, ozon, wysiłek, zimne, suche powietrze czy spaliny samochodowe powodują aktywację mastocytów i innych komórek (1). Donosowe testy prowokacyjne z histaminą u chorych na alergiczny nieżyt nosa powodują miejscowy wzrost wydzielania cys-LTs, a stopień nieswoistej nadreaktywności koreluje z liczbą eozynofili w błonie śluzowej nosa (250).

W świetle ostatnich, interesujących badań także mediatory komórek tucznych -  $PGD_2$  i cys-LTs - mogłyby brać udział w propagacji eozynofilowego procesu zapalnego. Donosowa próba prowokacyjna z  $PGD_2$  powoduje silny obrzęk błony śluzowej nosa (251). Zarówno  $PGD_2$ , jak i cys-LTs działają chemotaktycznie na eozynofile (252-259). Co więcej,  $PGD_2$  powoduje wydzielanie  $LTC_4$  z ludzkich eozynofili (254). Wykazano wysokie poziomy  $PGD_2$  i cys-LTs w popłuczynach z zatok chorych na kortykosteroidooporne zapalenie zatok (252). Za nadmierne wydzielanie prozapalnych prostaglandyn mogłaby odpowiadać nasilona ekspresja COX-2, pełniącej prawdopodobnie istotną rolę w rozwoju polipów nosa (260-264), powikłania obecnego u ponad połowy badanych chorych na NARES.

Jedynе badanie, w którym oceniono rolę komórek tucznych w NARES, dotyczyło zastosowania kromoglikanu dwusodowego u tych chorych (202). Na podstawie braku skuteczności tego leku o umiarkowanej sile działania, autorzy wyciągnęli wniosek, iż aktywność tych komórek nie ma znaczenia w NARES. Korzystny efekt terapeutyczny wywierała natomiast loratydyna (201), według ostatnich badań obdarzona m. in. zdolnością hamowania wydzielania  $PGD_2$  i  $LTC_4$  z komórek tucznych (265).

Zgodnie z definicją NARES wydaje się, że mechanizm powstawania zapalenia eozynofilowego w tym typie nieżytu nosa powinien być inny niż w nieżycie alergicznym. Niestety, często w badaniach nad rolą cytokin w patogenezie nieżytów niealergiczych obok chorych na NARES obecni byli także pacjenci z AIAR czy nieżytem

wazomotorycznym (137, 266). Wskazywano na rolę IFN- $\alpha$ , VCAM1, TNF $\alpha$ , RANTES, ECP czy eotaksyny w rozwoju niealergicznego nieżyty nosa (137, 266-268). Obserwacje te mogą sugerować dodatkową możliwość promocji zapalenia eozynofilowego w NARES - stymulację autokrynną, współistniejącą być może z nieprawidłową odpowiedzią na czynniki środowiskowe lub kolonizację czy infekcję bakteriami, grzybami czy wirusami.

Komórki tuczne i eozynofile są charakterystycznymi składnikami polipów nosa. Ponieważ powstają one w kolejnej fazie nieżyty nosa, logiczne byłoby przyjęcie hipotezy, iż zaburzenie metabolizmu prostaglandyn w NARES można wytłumaczyć ich obecnością. Jednak częstość polipów nosa i polipektomii w grupach NARES i ANN (-) były podobne. Co więcej, średnie wyjściowe poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu oraz 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w osoczu i moczu były nieco niższe u chorych na NARES z polipami nosa w porównaniu z pozostałymi chorymi na NARES. Wytłumaczeniem tego paradoksalnego znaleziska mogłaby być koncepcja zakładająca, iż najbardziej aktywną metabolicznie tkanką jamy nosowej są mikropolipy nosa (16). Obecność mikropolipowatości nosa wykazano także u chorych na NARES: w TK zatok zacięcia sitowia oraz zatok szczękowych, czołowych i klinowej były obecne w odpowiednio 87, 75, 46 i 31% przypadków (174). Zwraca uwagę, iż pomimo porównywalnej liczby zabiegów laryngologicznych i kortykosteroidoterapii donosowej zajęcia zatok w NARES było większe niż w ANN (-). Odpowiednio 60 i 40% chorych na NARES miało skrajnie wysokie liczby punktów, mieszczące się w 3 (20-30 punktów) lub 6 (25-30 punktów) grupie zajęcia zatok. Wykazano, że zaawansowanie zajęcia zatok oceniane za pomocą tomografii komputerowej koreluje z nasileniem nacieków eozynofilowych w błonie śluzowej nosa (214). Chorzy po przebytej polipektomii cechowali się niższymi poziomami LTE<sub>4</sub> w moczu, co dodatkowo mogłoby świadczyć o istotnym udziale zapalnie zmienionych tkanek zatok w metabolizmie eikozanoidów.

Również współistnienie astmy oskrzelowej pozostało bez wpływu na nasilenie zaburzeń eikozanoidów w NARES. Przeciwnie, nieco wyższe wyjściowe wartości LTE<sub>4</sub> obserwowano u chorych z izolowanym nieżytem nosa. W porównaniu z AIAR i ANN astma u badanych chorych na NARES występowała jednak najrzadziej (36,7%) i cechowała się najniższym stopniem nasilenia oraz najkrótszym czasem trwania.

### **Wahania poziomu eikozanoidów podczas próby aspirynowej**

W większości grup badanych doszło do istotnego spadku poziomu LTE<sub>4</sub> w moczu w dniu placebo. Spadek ten był tym większy, im wyższa była wyjściowa wartość LTE<sub>4</sub>. Przyczyną tego zjawiska nie były wahania poziomów LTE<sub>4</sub> w moczu, ponieważ nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wyjściowymi poziomami tego eikozanoidu pomiędzy dniem placebo a aspiryny w żadnej z grup badanych.

Na wydzielanie LTE<sub>4</sub> wpływa czynność metaboliczna wątroby i nerek (34). Wykazano, że jest on wydzielany do moczu w ciągu 2 godzin. Odstęp pomiędzy wyjściowym i kolejnym pomiarem LTE<sub>4</sub> wynosił 6 godzin, być może więc w ciągu dnia doszło do rozcieńczenia moczu. W porannych próbkach moczu chorych z wyższymi poziomami LTE<sub>4</sub> stwierdzono także podniesione poziomy kreatyniny, co mogłoby wskazywać na zwiększoną gęstość moczu po nocy. Stężenie LTE<sub>4</sub> w moczu jest przeliczane w zależności od stężenia kreatyniny w moczu, lecz być może zależność ta nie jest liniowa.

W trakcie doby dochodzi do wahania napięcia układu wegetatywnego, poziomu hormonów, mediatorów oraz liczby komórek zapalnych, np. eozynofili (247). Wykazano cykliczność wydzielania LTE<sub>4</sub> z moczem w ciągu doby (215, 269). Najwyższe poziomy obserwowano w próbkach porannych u chorych z zaostrzeniami astmy oskrzelowej w ciągu nocy (9, 269). Wielu chorych na nieżyt nosa, również pacjenci uczestniczący w tym badaniu, zgłasza nasilenie objawów w ciągu nocy. Chorzy na nieżyt nosa z nasiloną blokadą nosa mają wyższe wyjściowe poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu (270). Jak wykazano powyżej, chorzy z BNR i ANN (+), charakteryzujący się najwyższymi wyjściowymi poziomami LTE<sub>4</sub>, cechowali się też szczególnie nasilonym przebiegiem nieżytu nosa.

### **Znaczenie rynometrii akustycznej w diagnostyce nieżytów nosa**

W przedstawionej pracy podstawowym, arbitralnie narzuconym kryterium dodatniej odpowiedzi na aspirynę był spadek całkowitej objętości powietrza mierzonej w obu jamach nosowych, na odcinku od początku nozdrzy do 12 cm (z ang. *total volume at 12th cm*, *tVOL12*) o ponad 25%. Został on uznany za najczulszy jej miernik w jedynej opublikowanej dotychczas pracy na temat standaryzacji rynometrii akustycznej w próbach prowokacyjnych z aspiryną (93). Obecnie jednak wyraźnie zaleca się analizę wartości MCA1, MCA2, VOL1 i VOL2 - parametrów dotyczących pierwszych 5 cm jamy nosowej (207).

Wyjściowe średnie wartości tVOL12 mierzone w dniu placebo lub aspiryny były istotnie większe w grupie osób zdrowych w porównaniu z pozostałymi grupami. Również inne parametry - tMCA1, tMCA2, tVOL1 i tVOL2 - były zazwyczaj większe u osób zdrowych.

Wyjściowe średnie wartości tVOL12 w grupach AIAR, ANN i NARES były porównywalne. Na podstawie danych dotyczących wywiadu, objawów ze strony nosa i obrazu TK zatok mogłoby się wydawać, że chorzy na AIAR powinni cechować się najniższymi wartościami tVOL12. Uczucie blokady nosa ma jednak charakter subiektywny i może nie korelować z parametrami rynometrii akustycznej czy badań obrazowych zatok



(271, 272). Wykazano, iż wartości MCA na odcinku od 1 do 6 cm były w rzeczywistości szersze niż w obrazie rezonansu magnetycznego (273). Większość chorych na AIAR miało w wywiadzie polipektomie, powodujące wzrost wartości MCA i VOL (212, 271, 274). Nie jest pewne, jaki jest wpływ nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej, modulującej geometrię jamy nosowej z dnia na dzień, na parametry rymetrii akustycznej (275).

W obecnym badaniu aspiryna, lecz nie placebo, wywołała podobny, istotny spadek wartości tVOL12 u chorych na AIAR z BNR i NR. Spadki zsumowanych MCA i VOL w początkowych odcinkach jamy nosowej były większe w grupie BNR niż NR, co może świadczyć, analogicznie do zmian poziomów eikozanoidów, o większym nasileniu reakcji na aspirynę w tej pierwszej grupie.

Podobnie jak w przypadku rymetrii akustycznej, w wielu pracach dotyczących wykorzystania rymometrii w ocenie prób donosowych z aspiryną nie podano jej liczbowych wyników wyjściowo i po prowokacji (205, 276, 277). Wyjściowa suma przepływów wdechowych u osób zdrowych była istotnie wyższa w porównaniu ze wszystkimi grupami chorych. Jedynie u chorych na AIAR doszło do spadku tego parametru pod wpływem aspiryny.

Jak wspomniano we wstępie, rymetria akustyczna nie może zastąpić przedniej aktywnej rymometrii i odwrotnie. Warto jednak zauważyć, iż przeprowadzenie badania rymometrycznego nie było możliwe aż u połowy chorych z powodu niskich wartości wyjściowych lub istotnych wahań wdechowych przepływów nosowych w dniu placebo. W innej pracy badanie to nie zostało przeprowadzone tylko u 19% chorych (205); jednak wykluczono z niego chorych z dużymi polipami nosa (92, 205). Ponadto około 60% chorych na AIAR lub astmę bez nadwrażliwości na aspirynę było leczonych kortykosteroidami doustnymi (92). W obecnym badaniu polipy nosa miało 80% chorych na AIAR i 50% - na ANN i NARES, a doustną kortykosteroidoterapię stosowało odpowiednio 46, 20 i 10% pacjentów. Ponadto odmienne były kryteria krytycznego spadku przepływów wdechowych przez nozdrza w dniu placebo - 40% w cytowanej pracy (205), natomiast 20% - w obecnym badaniu.

Zastosowanie rymetrii akustycznej okazało się szczególnie cenne w przypadku chorych na ANN (+). U czterech z nich wykonanie rymometrii było niemożliwe w dniu testu z aspiryną, kiedy to badanie rymetryczne wykazało obecność reakcji ze strony nosa u dwóch z pięciu chorych badanych. Metoda ta potwierdziła również obecność reakcji typu NR, obecnej aż u 36,7% chorych na AIAR. W innych pracach odpowiedź taką wykazano u 8,3-32% chorych na AIAR (27, 169). Na podstawie tych obserwacji wydaje się, iż w przebiegu każdej diagnostycznej próby prowokacyjnej z aspiryną powinno się zalecić wykorzystanie obiektywnych metod oceny objawów ze strony górnych dróg

oddechowych. W przeciwnym wypadku u części chorych nadwrażliwość na aspirynę może pozostać nierozpoznana.

## 6. Wnioski

1. U niektórych chorych na alergiczny nieżyt nosa (około 17%) można stwierdzić zaostrzenie objawów klinicznych i/lub zaburzenia biochemiczne w zakresie przemian eikozanoidów po podaniu aspiryny. Chorzy ci charakteryzują się podwyższonymi średnimi wyjściowymi poziomami  $\text{LTE}_4$  w moczu i  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu oraz szczególnie nasilonym przebiegiem współistniejącego zapalenia zatok i astmy oskrzelowej.
2. W NARES natomiast, mimo nasilonych objawów klinicznych i nieco wyższych średnich wyjściowych poziomów  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu, podanie aspiryny nie spowodowało w żadnym przypadku tego typu odpowiedzi. Można zatem przypuszczać, iż to nieżyt alergiczny nosa, a nie NARES, poprzedza niekiedy rozwój nadwrażliwości na aspirynę.
3. Chorzy na AIAR wykazujący różne typy odpowiedzi na aspirynę - reagujący objawami zarówno ze strony oskrzeli i nosa lub ograniczonymi tylko do nosa - cechują się odmiennym nasileniem objawów klinicznych i zaburzeń eikozanoidów. Tych pierwszych wyróżniają wyższe średnie poziomy eikozanoidów, zarówno w spoczynku, jak i po próbie prowokacyjnej z aspiryną oraz bardziej zaawansowany przebieg kliniczny choroby.
4. Rynometria akustyczna jest przydatną metodą w diagnozowaniu reakcji ze strony nosa podczas prób prowokacyjnych z aspiryną. U chorych z istotną blokadą nosa badanie to może zastąpić przednią aktywną rynomanometrię.

## 7. Załączniki

## 7.1. Załącznik 1

### Wyjściowe parametry rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii

DZIEŃ BADANIA	PARAMETR	AIAR	ANN	NARES	Zdrowi	BNR	NR	ANN (+)	ANN (-)
		M± SD	M± SD	M± SD	M± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD
<b>RYNOMETRIA PLACEBO</b>	tVOL12 (cm <sup>3</sup> )	45,3 ± 18,3	47,8 ± 20,9	45,3 ± 20,4	63,8 ± 11,7	42,6 ± 19,6	49,9 ± 16	28,5 ± 23,2	49,4 ± 20,4
	mDIST1 (cm)	1,6 ± 0,5	1,6 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,6 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,9 ± 0,8	1,7 ± 0,6
	tMCA1 (cm <sup>2</sup> )	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3
	tVOL1 (cm <sup>3</sup> )	3,8 ± 0,9	3,8 ± 0,6	3,9 ± 1,0	4,2 ± 0,7	3,9 ± 0,8	3,8 ± 1,0	4,1 ± 0	3,8 ± 0,6
	mDIST2 (cm)	2,7 ± 0,6	2,9 ± 1,0	2,7 ± 0,6	2,5 ± 0,3	2,5 ± 0,2	3,0 ± 0,9	4,1 ± 1,9	2,9 ± 0,9
	tMCA2 (cm <sup>2</sup> )	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,2	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,3
	tVOL2 (cm <sup>3</sup> )	7,7 ± 3,2	7,3 ± 2,5	7,8 ± 3,6	8,5 ± 1,9	8,0 ± 3,6	7,3 ± 2,5	4,8 ± 3,2	7,5 ± 2,4
	<b>ASPIRYNA</b>	tVOL12 (cm <sup>3</sup> )	57,6 ± 22,8	48,5 ± 19,7	47,2 ± 22	65,8 ± 10,4	48,3 ± 16,6	69,7 ± 24,9	29,9 ± 11,7
mDIST1 (cm)	1,4 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,6 ± 0,5	
tMCA1 (cm <sup>2</sup> )	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	
tVOL1 (cm <sup>3</sup> )	3,8 ± 0,9	3,8 ± 0,8	3,8 ± 0,8	3,9 ± 0,6	3,8 ± 0,8	3,8 ± 1,1	3,4 ± 0,8	3,9 ± 0,8	
mDIST2 (cm)	2,5 ± 0,4	2,9 ± 0,8	2,7 ± 0,8	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,4	2,4 ± 0,3	3,2 ± 1,2	2,8 ± 0,8	
tMCA2 (cm <sup>2</sup> )	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,6	0,9 ± 0,4	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,6 ± 0,2	1,0 ± 0,7	
tVOL2 (cm <sup>3</sup> )	8,5 ± 3,2	8,0 ± 4,8	8,2 ± 4,2	9,6 ± 2,1	8,0 ± 2,7	9,1 ± 3,7	5,1 ± 0,6	8,6 ± 5,1	
<b>RYNOMANOMETRIA PLACEBO</b>	całkowity przepływ wdechowy (ml/sek.)	610,9 ± 213,2	669,3 ± 156,5	634,7 ± 266,1	854,8 ± 60,8	586,6 ± 191,5	650,6 ± 249,3	623,8 ± 194,5	678,4 ± 150,9
<b>ASPIRYNA</b>	całkowity przepływ wdechowy (ml/sek.)	706,8 ± 100,6	764,8 ± 89,4	706,2 ± 181,8	869,4 ± 89,4	644,3 ± 64,8	769,2 ± 93,5	(-)	774,7 ± 83,8

Tabela 1. Wyjściowe parametry rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii w badanych grupach

METODA BADANIA	PARAMETR	Zdrowi vs AIAR	Zdrowi vs ANN	Zdrowi vs NARES	
RYNOMETRIA <b>PLACEBO</b>	tVOL12 (cm <sup>3</sup> )	0,002	0,03	0,02	
	mDIST1 (cm)	0,03	0,03	0,04	
	tMCA1 (cm <sup>2</sup> )	0,08	NS	NS	
	tMCA2 (cm <sup>2</sup> )	0,04	0,004	0,08	
	tVOL2 (cm <sup>3</sup> )	NS	0,048	NS	
	<b>ASPIRYNA</b>	tVOL12 (cm <sup>3</sup> )	NS	0,009	0,02
		tMCA1 (cm <sup>2</sup> )	NS	0,08	NS
		mDIST2 (cm)	NS	NS	NS
		tMCA2 (cm <sup>2</sup> )	NS	0,05	NS
		tVOL2 (cm <sup>3</sup> )	NS	0,03	NS
RYNOMANOMETRIA <b>PLACEBO</b>					
całkowity przepływ wdechowy (ml/sek.)		<0,001	<0,001	<0,001	
<b>ASPIRYNA</b>					
całkowity przepływ wdechowy (ml/sek.)		0,004	0,02	0,01	

Tabela 2. Różnice statystyczne dotyczące wyjściowych parametrów rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii pomiędzy osobami zdrowymi a poszczególnymi grupami chorych. Pomędzy grupami AIAR, ANN i NARES nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie.

## 7.2. Załącznik 2

### Parametry rynometrii akustycznej i przedniej aktywnej rynomanometrii po próbie prowokacyjnej z aspiryną\*

\*dodatnie wartości oznaczają spadek danego parametru pod wpływem placebo lub aspiryny, a ujemne - jego wzrost

#### 7.2.1. Rynometria akustyczna

PARAMETR RYNOMETRII	AIAR M ± SD	ANN M ± SD	NARES M ± SD	Zdrowi M ± SD	BNR M ± SD	NR M ± SD	ANN (+) M ± SD	ANN (-) M ± SD
PLACEBO								
tVOL12 (%)	-17,1 ± 49,4	-8,3 ± 28,9	-21,6 ± 64,9	3,3 ± 15,6	-17,8 ± 60,7	-15,9 ± 23,7	-0,3 ± 0,5	-3,1 ± 11,3
tDIST1 (%)	-8,0 ± 51,8	-6,1 ± 59,6	-43 ± 153,7	-21,5 ± 39,2	-10,4 ± 56,3	-4,1 ± 46,1	-48,7 ± 68,9	-1,6 ± 58,8
tMCA1 (%)	-11,8 ± 59,9	-12,3 ± 25,8	-19,9 ± 48,9	-6,6 ± 17,5	0,2 ± 44	-31,7 ± 78,8	3,4 ± 20,5	-13,9 ± 26,2
tVOL1 (%)	1,9 ± 17,6	-9,1 ± 17,4	-7,7 ± 27,5	-3,3 ± 6,4	5,0 ± 20,8	-3,4 ± 8,9	-14,8 ± 21,7	-8,5 ± 17,5
tDIST2 (%)	-2,6 ± 18,6	2,0 ± 26,7	0,6 ± 10,1	-2,2 ± 9,7	-8,5 ± 16,4	7,2 ± 18,6	-14,3 ± 90,9	3,7 ± 17,3
tMCA2 (%)	-7,1 ± 31,5	-16 ± 39,1	-15,8 ± 45,5	10,1 ± 14,8	2,2 ± 24,7	-22,6 ± 36,7	22 ± 33,7	-20 ± 38,2
tVOL2 (%)	-5,9 ± 35,6	-14,8 ± 25,7	-18,4 ± 50,7	9,0 ± 14,0	1,1 ± 35,4	-17,4 ± 34,8	-19,3 ± 8,5	-14,3 ± 27
ASPIRYNA								
tVOL12 (%)	<b>47,2 ± 20,2</b>	<b>0,3 ± 31,4</b>	<b>-16,7 ± 54,5</b>	<b>-6,9 ± 28,2</b>	<b>48,7 ± 20,5</b>	<b>45,2 ± 20,7</b>	<b>51,5 ± 3,9</b>	<b>13,8 ± 10,2</b>
tDIST1 (%)	-52,3 ± 114,7	0 ± 49,1	1,0 ± 46,4	-64,9 ± 139,7	-77,2 ± 140,7	-19,8 ± 60,9	-17,7 ± 52,2	3,5 ± 49
tMCA1 (%)	20,3 ± 26,9	-2,6 ± 30,2	-14,6 ± 46	-2,2 ± 10,4	24,4 ± 21,8	14,9 ± 32,9	-16,5 ± 62,4	0,3 ± 20,4
tVOL1 (%)	5,5 ± 20,6	2,0 ± 11,7	-4,7 ± 28,4	-7,7 ± 7,5	7,5 ± 23,6	3,0 ± 17	-12,4 ± 17,2	5,0 ± 7,9
tDIST2 (%)	-14,8 ± 20,9	7,4 ± 25,5	-3,7 ± 11,5	-0,7 ± 8,1	-15,8 ± 20,2	-13,5 ± 22,7	3,1 ± 3,8	8,3 ± 27,9
tMCA2 (%)	38 ± 45,4	-16,2 ± 59,2	-22,7 ± 75,6	3,5 ± 27,2	48,5 ± 24,6	24,3 ± 62,2	-33,7 ± 100,4	-12,5 ± 50,2
tVOL2 (%)	39,7 ± 32,7	-2,1 ± 45,9	-19,9 ± 51,5	5,6 ± 32,1	48,9 ± 20,3	27,8 ± 42,3	-14,7 ± 94,6	0,6 ± 32,3

Tabela 1. Odsetek spadku lub wzrostu najważniejszych parametrów rynometrii akustycznej podczas próby prowokacyjnej z aspiryną w badanych grupach

PARAMETR RYNOMETRII	Zdrowi vs AIAR	Zdrowi vs ANN	Zdrowi vs NARES	AIAR vs ANN	AIAR vs NARES	ANN vs NARES
tVOL12 (%)	<0,001	NS	NS	<0,001	<0,001	NS
tDIST1 (%)	NS	NS	NS	0,04	0,04	NS
tMCA1 (%)	0,001	NS	NS	0,005	0,001	NS
tVOL1 (%)	0,01	0,002	0,06	NS	NS	NS
tDIST2 (%)	0,047	NS	NS	0,002	NS	NS
tMCA2 (%)	0,003	NS	NS	<0,001	<0,001	NS
tVOL2 (%)	0,004	NS	NS	<0,001	<0,001	0,07

Tabela 2. Różnice dotyczące odsetka spadku lub wzrostu parametrów rynometrii akustycznej podczas próby prowokacyjnej z aspiryną pomiędzy osobami zdrowymi a chorymi na AIAR, ANN i NARES

### 7.2.2. Przednia aktywna rynomanometria

PARAMETR RYNOMANOMETRII	AIAR	ANN	NARES	Zdrowi
	M± SD	M± SD	M± SD	M± SD
PO PLACEBO całkowity przepływ wdechowy (%)	5,7 ± 13,6	2,1 ± 12,3	5,9 ± 14,3	1,0 ± 5,6
PO ASPIRYNIE całkowity przepływ wdechowy (%)	<b>54,6 ± 19,8</b>	6,2 ± 16,1	1,2 ± 13,5	0,9 ± 3,7

Tabela 3. Odsetek spadku lub wzrostu całkowitego przepływu wdechowego podczas próby prowokacyjnej z aspiryną w badanych grupach. Odsetek spadku całkowitego przepływu wdechowego po aspirynie był istotnie niższy w grupie osób zdrowych w porównaniu z chorymi na AIAR (p=0,001). W grupie chorych na AIAR doszło do istotnie większego spadku tego parametru w porównaniu z chorymi na ANN, NARES i osobami zdrowymi (p<0,001).



### 7.3. Załącznik 3

#### Wpływ współistnienia astmy oskrzelowej i polipów nosa na wyjściowe poziomy badanych mediatorów

Grupa	Mediator	Asthma oskrzelowa		p	Polipy nosa		p
		TAK	NIE		TAK	NIE	
		M ± SD	M ± SD		M ± SD	M ± SD	
AIAR	LTE <sub>4</sub> (PL)	(-)*	(-)*	(-)	1627,5 ± 1045,4	832,6 ± 952,1	0,02
	LTE <sub>4</sub> (ASA)				1731,2 ± 1073,0	503,1 ± 415,5	0,0006
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (PL)				8,5 ± 13,0	4,4 ± 1,3	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (ASA)				7,1 ± 6,0	4,4 ± 1,4	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (PL)				0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,4	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (ASA)				0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	NS
	Tryptaza w surowicy (PL)				10,5 ± 7,5	3,4 ± 0,1	0,046
	Tryptaza w surowicy (ASA)				11,2 ± 9,0	5,4 ± 2,2	NS
ANN (-)	LTE <sub>4</sub> (PL)	378,7 ± 231,6	452,5 ± 269,8	NS	387,4 ± 156,8	461,5 ± 322,4	NS
	LTE <sub>4</sub> (ASA)	272,2 ± 150,8	464,6 ± 345,8	NS	345,3 ± 119,1	441,5 ± 405,6	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (PL)	3,2 ± 1,0	3,7 ± 1,0	NS	3,6 ± 1,0	3,4 ± 1,1	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (ASA)	4,0 ± 2,2	3,5 ± 1,0	NS	3,9 ± 1,3	3,5 ± 1,7	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (PL)	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,3	NS	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (ASA)	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,2	NS	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,4	NS
NARES	LTE <sub>4</sub> (PL)	341 ± 240,5	586,6 ± 402,5	0,02	386,5 ± 221	622,3 ± 461,4	NS
	LTE <sub>4</sub> (ASA)	422,8 ± 571,2	576,1 ± 391,5	0,01	375 ± 212,7	685,5 ± 606,8	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (PL)	9,9 ± 13	5,8 ± 3,4	NS	7,0 ± 9,4	7,7 ± 7,2	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w osoczu (ASA)	14 ± 27,5	6,2 ± 3,8	NS	4,9 ± 3,2	13,8 ± 24,1	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (PL)	0,8 ± 0,6	1,0 ± 0,8	NS	0,9 ± 0,8	1,0 ± 0,6	NS
	9α,11β-PGF <sub>2</sub> w moczu (ASA)	0,9 ± 0,5	1,0 ± 0,6	NS	0,9 ± 0,6	1,1 ± 0,4	NS
	Tryptaza w surowicy (ASA)	3,4 ± 1,6	6,2 ± 2,2	NS	6,5 ± 2,9	4,1 ± 1,5	NS

Tabela 1. Wpływ współistnienia astmy i polipów nosa na niektóre wyjściowe poziomy mediatorów w grupie AIAR, ANN (-) i NARES. W grupie AIAR wyższe średnie wyjściowe poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu w dniu placebo i aspiryny mieli chorzy po przebytych polipektomiach (odpowiednio 1714,9 ± 1108,1 vs 962,8 ± 879,2 pg/mg kreat.; p=0,03 oraz 1683,2 ± 1162,9 vs 943,8 ± 828,8 pg/mg kreat.; p=0,047) oraz wymagający kortykosteroidoterapii donosowej (1600,6 ± 1085,5 vs 542,5 ± 350,9 pg/mg kreat; p=0,01 i 1500,5 ± 1088 vs 811,8 ± 939 pg/mg kreat; p=0,07). U chorych na NARES po przebytej polipektomii wyjściowe średnie poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu w dniu placebo były niższe (301,9 ± 178,1 vs 555,8 ± 391,9 pg/mg kreat.; p=0,03).

*\*brak możliwości wykonania analizy statystycznej - tylko jeden chory na AIAR nie chorował na astmę oskrzelową*

*PL - placebo, ASA - aspiryna*

## 7.4. Załącznik 4

### Charakterystyka poszczególnych chorych na ANN (+)

DANE Z WYWIADU LUB WYNIK BADANIA	L. L., k, lat 33	P. A., m, lat 42	R. U., k, lat 31	W. B., k, lat 44	W. S., m, lat 40
<b>DANE KLINICZNE</b>					
Czas trwania nieżyty nosa (lata)	2	20	8	28	15
POLIPY NOSA	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
Czas trwania polipów nosa	(-)	1 miesiąc	5 lat	10 lat	(-)
Liczba polipektomii w wywiadzie	(-)	(-)	3	2	(-)
Liczba etmoidektomii w wywiadzie	(-)	(-)	1	1	(-)
ASTMA OSKRZELOWA	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
Czas trwania astmy oskrzelowej (lata)	2		8	5	1
Klasyfikacja ciężkości astmy oskrzelowej	3		4	1	1
Hospitalizacje z powodu astmy oskrzelowej	1		3	(-)	(-)
Alergen uczulający	roztocza kurzu dom.	roztocza kurzu dom.	roztocza kurzu dom.	trawy	drzewa
<b>FARMAKOTERAPIA</b>					
GKS doustne	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)
czas trwania terapii			8		8 miesięcy
średnia dawka (mg)			6		2
GKS wziewne	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
czas trwania terapii	2 lata		8 lata		7 miesięcy
średnia dawka (µg)	400		480		800
GKS donosowe	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
czas trwania terapii	2 lata	1 rok	5 lat	4 miesiące	7 lat
średnia dawka (µg)	100	100	200	100	200
Leki antyleukotrienowe	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
<b>BADANIA DODATKOWE</b>					
IgE całkowita (UI/L)	88,7	45,3	153	89,3	32,5
Eozynofilia krwi (w mm <sup>3</sup> )	1070	621	1056	577	44
FEV1 (% wartości należnej)	93,4	104,3	98	113	97
Punktacja TK według Newmana (214)	26	30	15	33	11
Punktacja TK według Zarychty (175)	29	33	16	30	14
Odsetek eozynofili w cytologii bł. śluz. nosa (%)	45	61	45	37	53

Tabela 1. Charakterystyka chorych na ANN (+) z nieprawidłową reakcją na aspirynę

(-) brak danej cechy, (+) obecność danej cechy, k - kobieta, m - mężczyzna

## 8. Streszczenie

Pierwszą fazą nadwrażliwości na aspirynę jest zazwyczaj przewlekły nieżyt nosa. Nie jest pewne, czy ma on charakter atopowy, czy odpowiada raczej niealergicznemu nieżytowi nosa z eozynofilią (z ang. *non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES*). Wiadomo, że eikozanoidy odgrywają istotną rolę w patogenezie atopii oraz astmy i nieżyty z nadwrażliwością na aspirynę (AIAR), natomiast znaczenia tych związków w NARES jak dotąd nie ustalono. Typową cechą AIAR jest zwiększone wydzielanie LTE<sub>4</sub> w moczu w warunkach wyjściowych i po próbie prowokacyjnej z aspiryną. U niektórych chorych stwierdza się ponadto wyższe poziomy 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub>, głównego metabolitu PGD<sub>2</sub>, w moczu i osoczu oraz tryptazy w surowicy. Dotychczas jednak nie było wiadomo, czy chorzy na AIAR z odmiennymi odpowiedziami w testach prowokacyjnych z aspiryną różnią się cechami klinicznymi i przemianami eikozanoidów.

Celem badania była próba wykrycia nadwrażliwości na aspirynę u chorych z alergicznym lub niealergicznym typem nieżyty bez typowych dla AIAR objawów niepożądanych po zażyciu aspiryny lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego w wywiadzie. Porównano niektóre cechy kliniczne i zaburzenia przemian eikozanoidów różnych typów nieżyty nosa - aspirynowego, alergicznego i NARES, a ponadto - chorych na AIAR z odmiennymi typami odpowiedzi na aspirynę.

W badaniu wzięło udział 100 osób: 30 chorych na AIAR, 30 - na alergiczny nieżyt nosa (ANN), 30 - na NARES i 10 zdrowych ochotników. Wszystkie te osoby poddano badaniom wyjściowym w celu scharakteryzowania typu i nasilenia nieżyty nosa. Następnie przeprowadzono jednostronnie ślepa, kontrolowaną placebo, dwudniową doustną próbę prowokacyjną z aspiryną, podczas której odpowiedź ze strony oskrzeli oceniono za pomocą spirometrii, a ze strony nosa - za pomocą przedniej aktywnej rynomanometrii oraz rynometrii akustycznej. Ponadto oznaczono poziomy LTE<sub>4</sub> w moczu, 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> w moczu i osoczu oraz - u niektórych chorych - tryptazy w surowicy w warunkach wyjściowych i po podaniu placebo i aspiryny.

U wszystkich 30 chorych na AIAR doustne próby prowokacyjne z aspiryną były dodatnie. U 19 chorych stwierdzono reakcję zarówno ze strony nosa, jak i oskrzeli (z ang. *bronchial and nasal reaction, BNR*), a u 11 - izolowaną reakcję ze strony nosa (z ang. *nasal reaction, NR*).

U pięciu z 30 chorych na ANN stwierdzono nieprawidłowe wydzielanie eikozanoidów po podaniu aspiryny, współistniejące u dwóch chorych z objawami

klinicznymi. Podgrupie tych 5 chorych nadano nazwę ANN (+), a pozostałym chorych na ANN, u których nie stwierdzono żadnych reakcji po podaniu aspiryny - ANN (-).

W grupach 30 chorych na NARES i 10 osób zdrowych wszystkie próby prowokacyjne z aspiryną wypadły ujemnie.

U prawie połowy wszystkich badanych chorych wykonanie rynomanometrii w dniu próby prowokacyjnej z aspiryną było niemożliwe ze względu na istotną blokadę nosa lub wahania przepływów wdechowych w dniu placebo.

W porównaniu do chorych na ANN, NARES i osób zdrowych chorzy na AIAR cechowali się najwyższymi wyjściowymi poziomami  $\text{LTE}_4$  w moczu oraz najcięższym przebiegiem klinicznym nieżytu nosa. Jedynie w tej grupie doszło do istotnego wzrostu poziomu  $\text{LTE}_4$  w moczu,  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu i tryptazy w surowicy krwi po podaniu aspiryny.

Zarówno w grupie chorych na AIAR z BNR, jak i NR, doszło do wzrostu  $\text{LTE}_4$  w moczu, ale był on istotny jedynie w grupie BNR. W porównaniu do chorych z NR chorzy z BNR byli starsi, charakteryzowali się cięższym przebiegiem astmy oskrzelowej i zapalenia zatok, częstszym rozwojem polipowatości nosa oraz wyższymi poziomami  $\text{LTE}_4$  w moczu.

W zestawieniu z chorymi na ANN (-) chorzy na ANN (+) cechowali się wyższymi wyjściowymi poziomami  $\text{LTE}_4$  w moczu i  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu oraz istotnym wzrostem  $\text{LTE}_4$  w moczu i tendencją do wzrostu  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu pod wpływem aspiryny. Wszyscy chorzy na ANN (+) cierpieli na nieżyt nosa o charakterze przewlekłym i ciężkim. U trzech osób stwierdzono polipy nosa, a u czterech - astmę oskrzelową. Trzech chorych na ANN (+), wykazujących bezobjawowe nieprawidłowości metabolizmu eikozanoidów po podaniu aspiryny, poddano po dwóch latach kontrolnej próbie prowokacyjnej z aspiryną, która wykazała odpowiedź typu NR u dwóch chorych.

W porównaniu do chorych na ANN (-) chorych na NARES znamionował cięższy klinicznie przebieg nieżytu nosa, większe zajęcie zatok oraz wyższe wyjściowe poziomy  $9\alpha,11\beta\text{-PGF}_2$  w osoczu.

Ponieważ w przedstawionym badaniu kliniczne i/lub biochemiczne cechy nadwrażliwości na aspirynę występowały jedynie u chorych na alergiczny nieżyt nosa, lecz nie u tych z NARES, wydaje się, że AIAR może rozwijać się przede wszystkim u chorych atopowych, zwłaszcza u tych z nasilonym nieżytem, współistniejącymi polipami nosa i astmą oskrzelową oraz wyższymi wyjściowymi poziomami eikozanoidów.

Chorzy na AIAR z dwoma różnymi typami odpowiedzi na aspirynę - zarówno ze strony oskrzeli, jak i nosa lub ograniczoną jedynie do nosa - różnią się od siebie przebiegiem klinicznym choroby i zaburzeniami eikozanoidów, co być może ma związek z

nasileniem procesu zapalnego w drogach oddechowych, fazą rozwoju AIAR lub innymi czynnikami, np. stosowaną terapią lub zaburzeniami genetycznymi.

Wydaje się ponadto, że rymetria akustyczna jest przydatną metodą w diagnozowaniu reakcji ze strony nosa podczas prób prowokacyjnych z aspiryną, zwłaszcza u chorych, u których niemożliwe jest przeprowadzenie badania rynomanometrycznego.

## Summary

The first phase of aspirin hypersensitivity is usually a chronic rhinitis. It is unclear, whether it relates to the allergic rhinitis or the non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). Moreover, it is well recognized that eicosanoids play an important role in the pathogenesis of allergy and aspirin-induced asthma and rhinitis (AIAR), whereas the significance of these compounds in NARES was not yet established.

The hallmark of aspirin hypersensitivity is an overproduction of urinary leukotriene E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) at the baseline and following an aspirin challenge. In some patients increased levels of 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -prostaglandin F<sub>2</sub> (9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub>), which is a stable PGD<sub>2</sub> metabolite, were observed in urine and serum. The same holds true for tryptase levels in plasma. It is not determined, however, whether AIAR patients with distinct responses to aspirin challenge differed in respect to their clinical and biochemical characteristics.

The study attempted to detect aspirin hypersensitivity in patients with allergic or non-allergic type of rhinitis without typical AIAR hypersensitivity symptoms following an aspirin or another non-steroidal anti-inflammatory drug intake as based upon patient's history. Furthermore, respective clinical and biochemical features of different types of rhinitis such as aspirin-induced, allergic or NARES were compared. The same evaluations were performed in AIAR patients showing different reactions to the oral aspirin challenge.

One hundred patients took part in the study: thirty with AIAR, thirty with allergic rhinitis (AR), thirty with NARES and ten healthy volunteers. All patients underwent detailed baseline examinations aiming to assess the type and severity of rhinitis. Single-blind, two-day, placebo-controlled aspirin oral challenges were subsequently conducted. The bronchial response to aspirin was assessed by means of spirometry, whereas the nasal one by an active anterior rhinomanometry and acoustic rhinometry. Urinary LTE<sub>4</sub>, serum and urinary 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> and plasma tryptase levels (the latter in selected patients only) were determined at the baseline and following placebo or aspirin.

All thirty patients with AIAR had positive oral aspirin challenge. In nineteen patients the aspirin challenge induced both bronchial and nasal response (BNR), whereas in eleven patients it provoked the nasal response (NR).

In five out of thirty patients with AR alternations of eicosanoid metabolism following aspirin challenge were observed coexisting with clinical responses in two patients. These five AR patients and others with AR and without reaction to aspirin were named AR (+) and AR (-), respectively.

In thirty patients with NARES and in ten healthy subjects all aspirin challenges were negative.

In about one half of all subjects studied rhinomanometric measurements were not performed on the aspirin administration day due to significant nasal blockade or inspiratory nasal flow drops on the placebo day.

The highest mean urinary LTE<sub>4</sub> level at the baseline and the most severe clinical course of rhinosinusitis characterized patients with AIAR (as compared to AR and NARES patients or healthy subjects). Following an aspirin administration a significant increase in urinary LTE<sub>4</sub>, serum 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> and plasma tryptase was observed only in the AIAR group.

An increase of mean urinary LTE<sub>4</sub> level was seen both in the patients with BNR and NR when exposed to aspirin challenge. However, it was statistically significant only in the BNR group. Moreover, patients with BNR were older than the ones with NR and were distinguished by more severe manifestations of bronchial asthma and sinusitis, higher incidence of nasal polyposis and more elevated mean urinary LTE<sub>4</sub> levels.

The AR (+) patients had a higher urinary LTE<sub>4</sub> and plasma 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> at the baseline as compared to the ones with AR (-). Statistically significant elevation of mean urinary LTE<sub>4</sub> levels and a tendency to increase the plasma 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> following an aspirin administration was seen only in the AR (+) group. All these patients suffered from persistent, severe rhinitis. Respectively, in three and four of the patients, nasal polyps and bronchial asthma were diagnosed. Control oral aspirin challenge carried out two years later revealed nasal responses in two other patients with AR (+) who showed the clinically asymptomatic alternations of eicosanoid metabolism at the baseline aspirin challenge.

The patients with NARES differed from AR (-) patients in respect to more severe clinical course of their rhinitis, more frequent sinus involvement and higher mean 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> levels in plasma at the baseline.

In this study clinical and/or biochemical hypersensitivity responses were observed in patients with allergic rhinitis and not in the ones with NARES. It seems likely that AIAR develops primarily in atopic patients distinguished by particularly severe rhinitis, concomitant nasal polyposis or bronchial asthma, and higher basal levels of eicosanoids.

The AIAR patients with different reactions to aspirin - showing a combination of bronchial and nasal symptoms or isolated nasal ones - differ in respect to the clinical

course of the disease and the severity of eicosanoid alternations. It might be linked with the severity of airway inflammation, specific phase of the AIAR evolution or other factors, such as therapy used or genetic alternations.

Finally, acoustic rhinometry seems to be a useful method in diagnosing nasal responses to aspirin challenges, particularly in patients who cannot have their rhinomanometric measurements carried out.

## 9. Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:147-334.
2. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1171-83.
3. Bachert C. Persistent rhinitis - allergic or nonallergic? *Allergy* 2004; 59:11-5.
4. Jurkiewicz A. Klasyfikacje chorób nosa. W: Ligęziński A (red). *Postępy w diagnostyce i leczeniu chorób nosa i zatok*. Kraków: Medycyna Praktyczna, 1999;23-30.
5. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. International rhinitis management working group. *Allergy* 1994; 49:1-34.
6. Asthma statistics in the United States from 1982 to 1992. *MMWR* 1995; 43:952-5.
7. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2000; 55:20-1.
8. Settipane GA. Epidemiology of nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996; 17:231-6.
9. Global Initiative for Asthma, National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda Publication No 02-3569, 2003.
10. American Thoracic Society Committee on diagnostic standards. Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:762.
11. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health 1997.
12. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. **Asthma**: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care* 2000; 161:1720-45.
13. Peter J, Barnes K, Chung F, Clive P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50:515-96.
14. Bachert C, Hörmann K, Mösges R, Rasp G, Riechelmann H, Müller R, Luckhaupt H, Stuck BA, Rudack C. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1999; 54:669-80.
15. Pawankar R. Nasal polyposis: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:1-6.
16. Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation and allergy. *Thorax* 2000; 55:79-83.
17. Hamilos DL. Non-infectious sinusitis. *ACI International* 2001; 13:27-32.
18. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. United airways disease: therapeutic aspects. *Thorax* 2000; 55:26-7.
19. Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 104:534-40.
20. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4.
21. Guerra S, Sherrill D, Martinez F, Barbee R. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:419-25.



22. Mullarkay M, Hill JS, Webb R. Allergic and nonallergic rhinitis: Their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:122-6.
23. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, Kennedy DW, Duncavage JA, Hoffman SR, Ohnishi T, Terrell JE, White PS. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:372-9.
24. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89:474-8.
25. Kordek P, Kowalski ML, Studniarek M, Kośny B, Bienkiewicz B. Punktowa ocena zmian w tomografii komputerowej w przewlekłym przerostowym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok. *Przegl Lek* 2000; 57:150-3.
26. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71:580-7.
27. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zieger RS. Aspirin desensitization in aspirin sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:11-9.
28. Vane J. Aspirin and other anti-inflammatory drugs. *Thorax* 2000; 55:3-9.
29. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2004; 294:1871-5.
30. Serhan CN, Oliw E. Unorthodox routes to prostanoid formation: new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J Clin Invest* 2001; 107:1481-9.
31. Brink C, Dahlén SE, Drazen J, Evans JF, Hay DWP, Nicosia S, Serhan CN, Shimizu T, Yokomizo T. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharm Rev* 2003; 55:195-227.
32. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913-21.
33. Howarth PH. Leukotrienes in rhinitis. *Am J Respir Crit Care* 2000; 161:133-6.
34. Kumlin M. Measurement of leukotrienes in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:102-6.
35. Barnes PJ, Fan Chung K, Clive P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50:515-596.
36. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000; 55:84-6.
37. Picado C, Mullol J. The nose in aspirin-sensitive asthma. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998;493-505.
38. Barnes PJ, Belvis MG, Newton R, Mitchell JA. Cyclooxygenase-2 expression in airway cells. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998; 111-23.
39. Mitchell JA, Larkin S, Williams TJ. Cyclooxygenase-2: regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:1535-42.
40. Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:339-42.
41. FitzGerald G: COX-2 and beyond. Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nature Rev Drug Disc* 2003; 2:879 -90.
42. Newton R, Kuitert LM, Slater DM, Adcock IM, Barnes PJ. Induction of cPLA2 and COX-2 mRNA by proinflammatory cytokines is suppressed by dexamethasone in human airway epithelial cells. *Life Science* 1997 60:67-78.
43. Ristimaki A. Cyclooxygenase 2: from inflammation to carcinogenesis. *Novartis Found Symp* 2004; 256:215-21.

44. Grzegorzczak J, Kowalski ML, Kornatowski T, Pawliczak R. Expression of cyclooxygenase in nasal polyps from atopic and nonatopic subjects. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999; 9:380-5.
45. Demoly P, Crampette L, Lebel B, Campbell AM, Mondain M, Bousquet J. Expression of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in upper respiratory mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:278-83.
46. Sousa AR, Pfister R, Christie PE, Lane SJ, Nasser SM, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin sensitive asthma. *Thorax* 1997; 52:940-5.
47. Kuitert LM, Newton R, Barnes NC, Adcock IM, Barnes PJ. Eicosanoid mediator expression in mononuclear and polymorphonuclear cells in normal subjects and patients with atopic asthma and cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51:1223-8.
48. 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; 160:291-306.
49. Jacson RT, Birnbaum JE. Nasal vasoconstrictor activity of a novel PGE2 analog. *Prostaglandins* 1981; 21:1015-24.
50. Oates JA, Murray JJ, Hagaman JR, Sheller JR, Dworski R, Roberts LJ, Knapp HR. The pharmacology of prostaglandin E2: actions in human diseases involving the mast cell. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998; 201-14.
51. Nasser SM, Lee TH. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998; 317-36.
52. Mygind N, Dahl R. Leukotrienes, leukotriene receptor antagonists, and rhinitis. *Allergy* 2000; 55:421-4.
53. Leff AR. Role of leukotrienes in bronchial hyperresponsiveness and cellular responses in airways. *Thorax* 2000; 55:32-7.
54. Medina L, Perez-Ramos J, Ramirez R, Selman M, Pardo A. Leukotriene C4 upregulates collagenase expression and synthesis in human lung fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1224:168-74.
55. Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Bochenek G, Szczeklik A. Astma aspirynowa - zapobieganie i leczenie. *Alergia Astma Immunol* 1997; 2:147-54.
56. Pawankar R. Exploring the role of leukotriene receptor antagonists in the management of allergic rhinitis and comorbid asthma. *Clin Exp Allergy Rev* 2003; 3:74-80.
57. Lipworth BJ. Emerging role of antileukotriene therapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 1:183-8.
58. Dahlén SE. Cysteinyl leukotrienes as common mediators of asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy Rev* 2003; 3:69.
59. 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; 16:44-9.
60. McGiff JC, Balazy M. Pathways of arachidonate metabolism. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998; 25-44.
61. Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:45-50.
- 62. Abraham WM.** Tryptase: potential role in airway inflammation and remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:193-6.
63. Boyce JA. The biology of the mast cell. *Allergy Asthma Proc* 2003; 25:27-30.
64. Parikh SA, Cho SH, Oh CK. Preformed enzymes in mast cell granules and their potential role in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3:266-72.

65. Sommerhoff CP. Mast cell tryptases and airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 10:52-8.
66. Widal MF, Abrani P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Méd* 1922; 30:189-92.
67. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Int Med* 1968; 68:975-83.
68. Setticone GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1988; 42:493-508.
69. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Del Ninno M, Buonomo A, Sun J, Patriarcha G. The aspirin disease. *Thorax* 2000; 55:66-9.
70. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177-80.
71. Niżankowska E, Świerczyńska M, Szczeklik A. Asthme bronchique et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. W: Vervloet D, Magnan A (red). *Le traité d'allergologie*. Paris: Flammarion, 2003;791-806.
72. Szczeklik A, Niżankowska E, Sanak M, Świerczyńska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001; 1:27-33.
73. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin-intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57:569-74.
74. Kasper L, Sładek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhard J, Gładysz U, Małolepszy J, Szczeklik A. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58:1064-6.
75. 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. *Int J Epidemiol* 1999; 28:717-22.
76. Sampson A. Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. W: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (red). *Difficult Asthma*. London: Martin Dunitz, 1999;127-45.
77. Kennedy DW. A 48-year-old man with recurrent sinusitis. *JAMA* 2000; 283:2143-50.
78. Szczeklik A, Niżankowska E, Duplaga M. On behalf of the AIANE investigators: natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432-6.
79. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Br Med J* 2004; 328:434.
80. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot IL, Mouton C, Maria Y. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann. Allergy* 1990; 64:513-8.
81. Bochenek G, Niżankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51:16-23.
82. Kalyonçu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatic with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54:428-35.
83. 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; 53:880-4.
84. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:35-40.
85. Larsen PL, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps. *Am J Rhinol* 1996; 10:211-6.
86. Ponikau J, Sherris D, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:877-84.
87. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. *Laryngoscope* 2000; 110:799-813.

88. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002; 57:480-7.
89. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard Ph, Kowalski ML, Picado C, Stevenson DD, Suetsugu S. Report of the INTERASMA Working Group on standardization of inhalation provocation tests in aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56:899-911.
90. Bochenek G, Niżankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:562-5.
91. Niżankowska 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; 15:863-9.
92. Milewski M, Mastalerz L, Niżankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test for diagnosis of aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:581-6.
93. Casadevall J, Ventura P, Mullol J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000; 55:921-4.
94. Kowalski ML, Ptasńska A, Bienkiewicz B, Pawliczak R, DuBuske L. Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:505-12.
95. Wasiak W, Szmidt M. A six-week double blind, placebo controlled, crossover study of the effect of misoprostol in the treatment of aspirin sensitive asthma. *Thorax* 1999; 54:900-4.
96. Antczak A, Montuschi P, Kharitonow S, Górski P, Barnes PJ. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:301-6.
97. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1484-90.
98. Sanak M, Szczeklik A. Genetics of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55:45-7.
99. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18:15-20.
100. Cowburn AS, Śladek K, Soja J, Adamek Ł, Niżankowska E, Szczeklik A. Overexpression of leukotriene C<sub>4</sub> synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101:834-46.
101. Sanak M, Simon H-U, Szczeklik A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350:1599-1600.
102. Sousa AR, Parkih A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1493-9.
103. Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:248-53.
104. Dekker JW, Niżankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, Cookson WOCM, Szczeklik A. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:574-7.
105. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, Garcia-Rodriguez R, Alfaya T, Iscar A. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002; 121:1812-7.
106. Szczeklik A, Niżankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Świerczyńska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:219-25.
107. 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; 26:807-14.
108. Śladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Niżankowska 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; 149:940-6.

109. Adamek-Guzik T, Guzik TJ, Czerniawska-Mysik G, Korpanty G, Mastalerz L, Radwan J, Szczeklik A. Urinary leukotriene levels are increased during exacerbation of atopic eczema/dermatitis syndrome. Relation to clinical status. *Allergy* 2002; 57:732-6.
110. Szczeklik A, Śladek K, Dworski R, Niżankowska E, Soja J, Sheller JR, Oates J. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1608-14.
111. Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:90-6.
112. Christie PE, Tagari P, 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; 143:1025-9.
113. O'Sullivan S, Dahlèn B, Dahlèn SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9 alpha, 11 beta-prostaglandin F2 after aspirin challenge supports mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:421-32.
114. Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC, Christie PE, Lee TH. Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:693-9.
115. Kowalski ML, Śliwińska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, Kaulbach H, Rożniecki J, Kaliner MA. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:580-98.
116. Knapp HR, Śladek K, Fitzgerald GA. Increased excretion of leukotriene E4 during aspirin-induced asthma. *J Lab Clin Med* 1992; 119:48-51.
117. Daffern PJ, Muilenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:559-64.
118. Bochenek G, Nagraba K, Niżankowska E, Szczeklik A. A controlled study of 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:743-9.
119. Israel E, Fisher AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1447-51.
120. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, Montserrat JM, Gelpi E. Release of peptido-leukotrienes into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:65-9.
121. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions in aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1133-7.
123. Roberts LJ, Sweetman BJ, Lewis RA, Austen KF, Oates JA. Increased production of prostaglandin D<sub>2</sub> in patients with systemic mastocytosis. *N Engl J Med* 1980; 303:1400-4.
124. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, White MV, Igarashi Y, Kaliner MA, Drazen JM. Direct evidence for a role of mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:1046-56.
125. Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD. Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:830-7.
126. Kowalski ML, Pawliczak R, Woźniak 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; 161:391-8.
127. Pinto S, Gallo O, Polli G, Boccuzzi S, Paniccia R, Brunelli T, Abbate R. Cyclooxygenase and lipoxygenase metabolite generation in nasal polyps. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:533-7.

128. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl* 1989; 8:15-24.
129. Szczeklik A. Prostaglandin E2 and aspirin-induced asthma. *Lancet* 1995; 345:1056.
130. Dahlèn B. Aspects of mechanisms in aspirin-induced asthma. W: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane J (red). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998; 351-70.
131. Christie PE, Schmitz-Schumann M, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to leukotriene C4 (LTC4) and leukotriene E4 (LTE4) and histamine in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6:1468-73.
132. Hartert TV, Dworski RT, Mellen BG, Oates JA, Murray JJ, Sheller JR. Prostaglandin E2 decreases allergen-stimulated release of prostaglandin D2 in airways of subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:637-40.
133. 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; 1:67-9.
134. Cai Y, Bjermer L, Halstensen TS. Bronchial mast cell are dominating LTC4S-expressing cells in aspirin-tolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 29:683-93.
135. Gray PA, Warner TD, Vojnovic I, Del Soldato P, Parikh A, Scadding GK, Mitchell JA. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol* 2002; 137:1031-8.
136. Varga E, Jacobson M, Till S, Masuyama K, O'Brien F, Rak S, Lund V, Scadding GK, Hamid QA, Durham SR. Cellular infiltration and cytokine mRNA expression in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1999; 54:338-45.
137. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael Z, Schotman E, Hamid Q. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:537-44.
138. Bachert C, Gevaert P, von Cauwenberge P. Nasal polyposis - a new concept on the formation of polyps. *ACI International* 1999; 11:130-5.
139. Sousa AR, Lams BE, Pfister R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1384-9.
140. Kowalski ML, Grzegorzczak R, Pawliczak T, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:493-500.
141. Pods D, Ross S, van Hülst C, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Am J Pathol* 2002; 160:1325-34.
142. 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; 111:1041-8.
143. Tornhamre S, Ehnhage A, Kölbeck KG, Edenius C, Lindgren JÅ. Uncoupled regulation of leukotriene C4 synthase in platelets from aspirin-intolerant asthmatics and healthy volunteers after aspirin treatment. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1566-73.
144. Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. High levels of nitric oxide synthase activity are associated with nasal polyp tissue from aspirin-sensitive asthmatics. *Acta Oto-Laryngol* 2002; 122:302-5.
145. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, Bulbena O, Parikh A, Scadding GK, Gray P, Belvisi MG, Mitchell JA. Nuclear factor B-activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003; 58:122-6.
146. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:180-6.

147. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization/treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:751-8.
148. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001; 24:829-41.
149. Picado P. COX-2 specific inhibitors in NSAID-intolerant patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16:11-6.
150. 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; 139:1577-82.
151. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000; 55:87-90.
152. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1997; 1:85-8.
153. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000; 29:7-12.
154. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG. Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:413-6.
155. Nakamura H, Kawasaki M, Higuchi Y, Takahashi S. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. *Acta Oto-Laryngol* 1999; 119:592-8.
156. Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, D'Ambrosio C, Paludetti G, Patriarca G. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax* 2000; 55:75-8.
157. Bruzzese N, Sica G, Iacopino E, Paludetti G, Schiavino D, Nucera E, Scarano E, Patriarca G. Growth inhibition of fibroblasts from nasal polyps and normal skin by lysine acetylsalicylate. *Allergy* 1998; 53:431-4.
158. Szczeklik A, Niżankowska E, Sanak M, Mastalerz L, Bazan-Socha S. Leukotrienes and antileukotriene drugs in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Eur Respir J* 2000; 10:280-2.
159. Dahlèn SE, Malmström K, Niżankowska E, Dahlèn B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:9-14.
160. Dahlèn B, Niżankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dube LM, Dahlèn SE. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1187-94.
161. Yoshida S, Sakamoto H, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Hasegawa H, Nakabayashi M, Amayasu H. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in bronchial hyperresponsiveness and hypersensitivity to analgesic in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:64-70.
162. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1385-91.
163. Paganin F, Poubeau P, Yvin JL, Arvin-Berod C. The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patients. *Presse Méd* 2003; 32:978-84.
164. Ulualp SO, Serman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:604-6.
165. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *ENT Ear Nose Throat J* 2000; 79:18-25.

166. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Trevisan F, Dal Negro RW. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs. placebo. *Allergy* 2004; 59:289.
167. Pauls JD, Simon RA, Daffern PJ, Stevenson DD. Lack of effect of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in blocking oral aspirin challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:40-5.
168. Enrique E, Garcia-Ortega P, Gaig P, San Miguel MM. Failure of montelukast to prevent anaphylaxis to diclofenac. *Allergy* 1999; 54:529-30.
169. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1491-6.
170. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunological presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67:253-62.
171. Settipane GA, Klein DE. Non-allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels. *N Engl J Med* 1985; 6:363-6.
172. Rupp GH, Friedman RA. Eosinophilic nonallergic rhinitis in children. *Pediatrics* 1982; 70:437-9.
173. Wayoff M, Moneret-Vautrin DA, Hsieh V. The non-allergic rhinitis with eosinophils. W: Desiderio Passali (red). *Around the nose*. Firenze: Conti Tipocolor SpA Calenzano, 1988;101-10.
174. Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. Clinical and pathogenic aspects of NARES (non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome). *Rev Lar Otol Rhinol* 1991; 112:41-4.
175. Zarychta J. *Obraz zatok przynosowych w tomografii komputerowej u chorych na astmę aspirynową*. Praca doktorska. Kraków: CMUJ, 2003.
176. Leone C, Teodoro C, Pelucci A, Mastropasqua B, Cavigioli G, Marazzini L, Foresi A. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:775-80.
177. Lieberman P. Chronic nonallergic rhinitis. *ACI International* 2002; 14:266-72.
178. Leimgruber R. Rhinitis: allergic or not? *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1342-3.
179. Tarchalska-Kryńska B, Zawisza E. Cytologic evaluation of the nasal mucosa in perennial non-allergic rhinitis. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1998; 4:59.
180. Hansel FK. Cytological diagnosis in respiratory allergy and infection. *Ann Allergy* 1966; 24:564-73.
181. Meltzer EO. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy* 1997; 52:33-40.
182. Van Kempen M, Bachert C, van Cauwenberge P. An update of the role of eosinophils in nasal hyperreactivity. *ACI International* 2000; 12:116-21.
183. Davidson AE, Miller SD, Settipane RJ, Ricci AR, Klein DE, Settipane GA. Delayed nasal mucociliary clearance in patients with nonallergic rhinitis and nasal eosinophilia. *Allergy Proc* 1992; 13:81-4.
184. Van Wijk RG, de Graaf C. Nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1999; 37:50-5.
185. Marquez F, Sastre J, Hernandez G, Cenjor C, Sanchez-Hernandez JM, Sanchez J, Gutierrez R, Sanabria J. Nasal hyperreactivity to methacholine measured by acoustic rhinometry in asymptomatic allergic and perennial nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2000; 14:251-6.
186. Crimi N, Polosa R, Mistretta A. Purine derivatives in the study of allergic inflammation in respiratory diseases. *Allergy* 1997; 52:48-54.
187. Malm L, Wihl JA, Lamm CJ, Lindquist N. Reduction of methacholine-induced nasal secretion by treatment with a new topical steroid in perennial non-allergic rhinitis. *Allergy* 1981; 36:209-14.



188. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. "Entopy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 33; 10:1374-9.
189. Scadding GK. Non-allergic rhinitis: diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1:15-20.
190. Blom HM, Godthelp T, Fokkens WJ, Klein Jan A, Holm AF, Vroom TM, Rijntjes E. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis. An immunohistochemical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252:33-9.
191. Smith SJ, Jones NS, Shakib F. The prevalence of IgG1 and IgG4 autoantibodies to IgE in patients with allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Otolaryngol All Sciences* 1995; 20:540-3.
192. Romero JN, Scadding G. Eosinophilia in nasal secretions compared to skin prick test and nasal challenge test in the diagnosis of nasal allergy. *Rhinology* 1992; 30:169-75.
193. Fokkens WJ, Vinke JG, Kleinjan A. Local IgE production in the nasal mucosa: a review. *Am J Rhinol* 2000; 14:299-303.
194. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-24.
195. Moqbel R, Lacy P. New concepts in effector functions of eosinophil cytokines. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1667-71.
196. Lamblin C, Gosset P, Salez F, Vandezande LM, Perez T, Darras J, Janin A, Tonnel AB, Wallaert B. Eosinophilic airway inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:85-91.
197. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:651-63.
198. Simon H-U. Eosinophil apoptosis - pathophysiology and therapeutic implications. *Allergy* 2000; 55:910-5.
199. Samoliński B, Świerczyński Z. Niezależne od IgE eozynofilowe nieżyty nosa. W: Zawisza E, Samoliński B (red). *Choroby Alergiczne*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1998;115-23.
200. Zawisza E, Samolinski B, Świerczynski Z. Flunisolide (Syntaris) and beclomethasone (Beconase) in the treatment of non-allergic eosinophilic rhinitis. *Pneumonol Alergol Pol* 1992; 60:153-65.
201. Purello-Ambrosio F, Isola S, Ricciardi L, Gangemi S, Barresi L, Bagnato GF. A controlled study on the effectiveness of loratadine in combination with flunisolide in the treatment of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES). *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1143-7.
202. Nelson BL, Jacobs RL. Response of the non-allergic rhinitis with eosinophilia (NARES) syndrome to 4% cromolyn sodium nasal solution. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:125-8.
203. Samoliński B. Analiza wyników rymetrii akustycznej na potrzeby diagnostyki rynoalergologicznej. Praca habilitacyjna. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar, 1998:9-196.
204. Malm L, Van Wijk RS, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 2000; 38:1-6.
205. Milewski M. Wartość prowokacyjnych prób donosowych w diagnostyce astmy aspirynowej. Praca doktorska, Kraków: CMUJ, 1995;4-66.
206. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57:632-5.
207. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl* 2000; 16:3-17.

208. Kupryś R, Kupczyk M, Górski P, Kuna K. Usefulness of Acoustic Rhinometry in Evaluation of Aspirin Intranasal Challenge. American Thoracic Society 2004. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:823.
209. Killen JWW, Wison JA, Gibson GJ. Subclinical aspirin sensitivity in subjects with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol All Sciences* 2003; 28:539-44.
210. Świerczyńska M, Niżankowska-Mogilnicka E, Zarychta, Gielicz A, Szczeklik A. Nasal vs. bronchial and nasal response to oral aspirin challenge: clinical and biochemical differences between patients with aspirin-induced asthma/rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112:995-1001.
211. Prilla T. Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the amount of nasal secretion in the clinical monitoring of the nasal provocation test. *Acta Otolaryngol* 1998; 117:596-600.
212. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otolaryngol* 1994; 108:749-53.
213. Miszke A, Sanokowska E. *Otolaryngol Pol* 1999; 53:153-66.
214. Newman LJ, Platts-Mills TAE, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis: relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271:363-7.
215. Obata T, Nagakura T, Kammuri M, Masaki T, Maekawa K, Yamashita K. Determination of 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -prostaglandin F<sub>2</sub> in human urine and plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 1994; 655:173-8.
216. Kanny G, Chenuel B, Sainte-Laundy J, Moneret-Vautrin DA. Variation of urinary level of leukotriene E<sub>4</sub> in aspirin-sensitive subjects. *ACI Int* 2002; 14:201-3.
217. Oosaki R, Mizushima Y, Mita H, Shida T, Akiyama K, Kobayashi M. Urinary leukotriene E<sub>4</sub> and 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> in patients with aspirin-sensitive asthma. *Allergy* 1997; 52:470-3.
218. Liston TE, Roberts LJ. Metabolic fate of radiolabelled prostaglandin D<sub>2</sub> in a normal human male volunteer. *J Biol Chem* 1985; 260:13172-80.
219. Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56:1061-7.
220. Bochenek G, Niżankowska-Mogilnicka E, Świerczyńska M, Gielicz A, Szczeklik A. Plasma 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> (a stable PGD<sub>2</sub> metabolite) as a sensitive marker of mast cell activation by allergen in bronchial asthma. *Thorax*, 2004; 59:459-64.
221. Claria D, Sherhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci SA* 1995; 92:9475-9.
222. Redington AE, Meng QH, Springall DR, Evans TJ, Creminon C, Maclouf J, Holagate ST, Howarth PH, Polak JM. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 2001; 56:351-7.
223. Carey MA, Germolec DR, Bradbury JA, Gooch RA, Moorman MP, Flake GP, Langenbach R, Zeldin DC. Accentuated T helper type 2 airway response after allergen challenge in cyclooxygenase-1<sup>-/-</sup> but not cyclooxygenase-2<sup>-/-</sup> mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1509-15.
224. Chida M, Voelkel NF. Effects of acute and chronic hypoxia on rat lung cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1996; 270:872-8.
225. Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, Osame M, Akiyama K. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion (hyperleukotrienuria): involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:277-83.
226. Rosado R, Vives R, González J, Rodríguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy* 2003; 58:689-90.
227. Klapan I, Culo F, Culig J, Bukovec Z, Simovic S, Visoslav C, Risavi R, Zeljko B, Sprem N, Miljenko V. Arachidonic acid metabolites and sinonasal polyposis. I. Possible prognostic value. *Am J Otolaryngol* 1995; 16:396-402.

228. Kupczyk M, Kupryś I, Górski P, Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92:453-8.
229. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:500-6.
230. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Oto-Laryngol* 1986; 430:21-2.
231. Wang D, Clement P, Smitz J, Derde MP. Concentrations of chemical mediators in nasal secretions after nasal allergen challenges in atopic patients. *Eur Arch ORL* 1995; 252:40-3.
232. Kohi F, Miyagawa H, Agarwal DK, Bewtra AK, Townley RG. Generation of leukotriene B4 and C4 from granulocytes of normal controls, allergic rhinitis and healthy donors. *Ann Allergy* 1990; 65:228-32.
233. Figueroa DJ, Borish L, Baramki D, Philip G, Austin CP, Evans JF. Expression of cysteinyl leukotriene synthetic and signalling proteins in inflammatory cells in active seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1380-3.
234. Ogino S, Irifune M, Harada T, Kikumori H, Matsunaga T. Arachidonic acid metabolites in human nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 501:85-7.
235. Kaldenbach T, Schafer D, Gosepath J, Bittinger F, Klimek L, Mann WJ. Significance of eosinophilic granulocytes in relation to allergy and aspirin intolerance in patients with sinusitis polyposa. *Laryngo-Rhino-Otologie* 1999; 78:429-34.
236. Raud J, Dahlén SE, Sydbom A, Lindbom L, Hedqvist P. Enhancement of acute allergic inflammation by indomethacin is reversed by prostaglandin E2: apparent correlation with in vivo modulation of mediator release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:2315-9.
237. Huse D, Russell M, Kuriyama N, Weiss S, Hartz. Asthma treatment costs are increased in patients with sinusitis. *Eur Respir J* 1998; 12:49.
238. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:73-80.
239. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, Sofios C, Rasidakis A, Jordanoglou J. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:663-9.
240. Watelet JP. Fibrogenic growth factors and metalloproteinases during wound healing after sinus surgery. *Universiteit Ghent. Ghent* 2004; 11-220.
241. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:588-95.
242. Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, Fryer AD, Jacoby DB. Ovoalbumin sensitisation changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection: eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M2 muscarinic receptor dysfunction and antiviral effects. *J Exp Med* 1999; 190:1465-78.
243. Skoner DP, Doyle WJ, Tanner EP, Kiss J, Fireman P. Effect of rhinovirus 39 (RV-39) infection on immune and inflammatory parameters in allergic and non-allergic subjects. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:561-7.
244. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland A. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56:839.
245. Szczeklik A, Niżankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musiał J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1753-6.
246. Kalyonçu A, Karakaya G, Sahin A, Artvinli M. Experience of 10 years with Churg-Strauss syndrome: An accompaniment to or a transition from aspirin-induced asthma? *Allergol Immunopathol* 2001; 29:185-90.

247. Ingels K, Durdurez JP, Cuvulier C, van Cauwenberge P. Nasal biopsy is superior to nasal smears for finding eosinophils in nonallergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52:338-41.
248. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Della Corte AM, D'Ambrosio C, Pagliari G, Patriarcha G. Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES). *Allergy Asthma Proc* 1997; 18:363-6.
249. Giembycz M, Lindsay MA. Pharmacology of the Eosinophil. *Br J Pharmacol* 1999; 128:1149-58.
250. De Graaf-in 't Veld C, Garrelds IM, Koenders S, van Wijk G. Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:903-8.
251. Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP. Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:924-35.
252. Georgitis JW, Stone BD, Gottschlich G. Nasal inflammatory mediator release in ragweed allergic rhinitis: correlation with cellular influx into nasal secretions. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 96:231-7.
253. Emery DL, Djokic TD, Graf PD, Nadel JA. Prostaglandin D2 causes accumulation of eosinophils in the lumen of the dog trachea. *J Appl Physiol* 1989; 67:959-62.
254. Murray JJ, Tonnel AB, Brash AR, Roberts LJ, Gosset P, Workman MD, Capron A, Oates JA. Release of prostaglandin D2 into human airways during acute antigen challenge. *N Engl J Med* 1986; 315:800-4.
255. Spada CS, Krauss AH, Nieves AL, Woodward DF. Effects of leukotrienes B4 (LTB4) and D4 (LTD4) on motility of isolated normodense human eosinophils and eosinophils. *Adv Exp Biol Med* 1997; 400:699-706.
256. Underwood DC, Kotzer CJ, Bochnowicz S, Osborn RR, Luttmann MA, Hay DW, Torphy TJ. Comparison of phosphodiesterase III, IV and dual III/IV inhibitors on bronchospasm and pulmonary eosinophil influx in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:250-9.
257. Diamant Z, Hiltermann JT, van Rensen EL, Callenbach PM, Veselic-Charvat M, van der Veen H, Sont JK, Sterk PJ. The effect of inhaled leukotriene D4 and methacholine on sputum cell differentials in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1247-53.
258. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkkla V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1994; 341:989-90.
259. Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto K, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma. *Science* 2000; 287:2013-7.
260. Liu CM, Hong CY, Shun CT, Hsiao TY, Wang CC, Wang JS, Hsiao M, Lin SK. Inducible cyclooxygenase and interleukin 6 gene expressions in nasal polyp fibroblasts: possible implication in the pathogenesis of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:945-51.
261. Yun CB, Lee BH, Jang TJ. Expression of glucocorticoid receptors and cyclooxygenase-2 in nasal polyps from nonallergic patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:61-7.
262. Seymour ML, Gilby N, Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G, Penrose JF, Holgate ST, Johnston SL, Sampson AP. *J Infect Dis* 2002; 185:540-4.
263. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001; 108:15-23.
264. Vignola AM, Bellia V. Transcriptional regulation of COX-2: a key mechanism in the pathogenesis of nasal polyposis in aspirin-sensitive asthmatics? *Allergy* 2003; 58:95-7.
265. Genovese A, Patella V, De Crescenzo G, De Paulis A, Spadaro G, Marone G. Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human Fc epsilon RI+ cells. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:559-67.

266. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998; 28:1145-52.
267. Rasp G, Thomas PA, Bujia J. Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native nasal fluid and serum. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:1151-6.
268. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DY, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA, Rothenberg M, Luster AD, Hamid Q. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:683-90.
269. Kurokawa K, Tanaka H, Tanaka S, Shosaka A. Circadian characteristics of urinary leukotriene E4 in healthy subjects and nocturnal asthmatics patients. *Chest* 2001; 120:1822-8.
270. Higashi N, Taniguchi M, Mita, Ishii T, Akiyama K. Nasal blockage and urinary leukotriene E4 concentration in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2003; 58:476-80.
271. Grymer LF. Clinical applications of acoustic rhinometry. *Rhinol Suppl* 2000; 16:35-43.
272. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the geometry of the nasal cavity by acoustic reflections. *J Appl Physiol* 1989; 66:295-303.
273. Hilberg O, Jensen FT, Pedersen OF. Nasal airway geometry: comparison between acoustic reflections and magnetic resonance scanning. *J Appl Physiol* 1993; 75:2811-9.
274. Kase Y, Iitamura K, Inuma T. An evaluation of nasal cavity with acoustic rhinometry: preoperative and postoperative comparisons. *J Otolaryngol* 1993; 96:197-202.
275. Hilberg O, Grymer LF. Spontaneous variations in congestion of nasal mucosa. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74:516-21.
276. Pawlowicz A, Williams W, Davies B. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46:405-9.
277. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67:60-2.