

Iwona Grzelewska-Rzymowska,
Renata Zagdańska

Received: 14.02.2006
Accepted: 02.03.2006
Published: 31.03.2006

Nadwrażliwość na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne

Sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Iwona Grzelewska-Rzymowska

Correspondence to: Klinika Gruźlicy, Chorób i Nowotworów Płuc Uniwersytetu Medycznego, ul. Okólna 181, 91-520 Łódź,

tel./faks: 042 617 72 95, e-mail: klinika.tbc.um@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Wyróżnia się dwa rodzaje nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy (ASA): oskrzelowy i pokrzywkowy. Rodzaj pierwszy dotyczy chorych na astmę, u których ASA wywołuje napady duszności i objawy pozaoskrzelowe, takie jak wodnisty katar nosa, zaczerwienienie twarzy, szyi i klatki piersiowej, łzawienie. Opisano także obrzęk krtani, spadek ciśnienia tętniczego krwi, a nawet zgony. Pokrzywkowa postać nadwrażliwości na ASA dotyczy głównie chorych na przewlekłą pokrzywkę. ASA-astma i ASA-pokrzywka występują w każdym wieku, ale głównie dotyczą kobiet (70% badanych) w wieku 30-50 lat. U części tych chorych występują cechy atopii. Charakterystyczną cechą ASA-astmy są polipy nosa, często powiązane w przewlekłym zapaleniem zatok. Stwierdza się je u około 80% chorych na ASA-astmę. Polipy nosa mają charakter nawrotowy. Błona śluzowa nosa chorych na ASA-astmę jest nacieczona T-limfocytami, eozynofilami, komórkami tucznyymi i makrofagami, większość komórek wykazuje ekspresję mRNA dla IL-5. Błona śluzowa oskrzeli również jest nacieczona eozynofilami będącymi bogatym źródłem leukotrienu C₄, który prawdopodobnie bierze udział w patomechanizmie nadreaktywności na ASA. Przebieg kliniczny ASA-astmy u większości chorych jest ciężki, ale kontrolę astmy można uzyskać dzięki stosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β₂-agonistów. Objawy nadwrażliwości wywołuje większość niesteroidowych leków przeciwzapalnych. U chorych na astmę jest to duszność, a u chorych na pokrzywkę – wysiewy skórne. Objawy te są wywoływane przez indometacynę, kwas mefenamowy i flufenamowy, ibuprofen, fenylbutazon, naproksen, diflunisal i zomepirak. Natomiast dobrze tolerowane przez chorych na ASA-astmę są paracetamol, chlorochina, benzydamina, kwas salicylowy i dekstropropoksyfen. Nadwrażliwość na ASA ujawnia się na podstawie wywiadu i doustnych testów prowokacyjnych ze wzrastającymi dawkami ASA podawanymi w odstępach 24-godzinnych. Ponadto stosuje się też testy prowokacyjne z lizynową pochodną ASA stosowaną donosowo lub wziewnie. Testy te są bezpieczniejsze niż test doustny, ale mniej czułe. Testy prowokacyjne powinny być wykonywane tylko z ASA. U chorych na ASA-astmę i ASA-pokrzywkę, podając co 24 godziny wzrastające dawki ASA, można wytworzyć stan tolerancji na 600 mg ASA. Patomechanizm ASA-astmy i ASA-pokrzywki wiązany jest z hamowaniem cyklooksygenazy – enzymu zaangażowanego w syntezę prostaglandyn, prostacykliny i tromboksanu.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na aspirynę, astma aspirynowa, pokrzywka aspirynowa, polipy nosa

Summary

Clinically, two types of the sensitivity to aspirin (ASA) are distinguished: bronchospastic and urticaria/angioedema. Bronchospastic type of ASA sensitivity occurs in patients with asthma and it is called ASA-asthma. In these patients the symptoms of ASA-sensitivity are: dyspnoea and extrabronchial symptoms i.e. watery rhinorrhoea, conjunctivitis and lacrimation, flushing of the face, neck and chest. Dramatic oedema of the larynx, fall in blood pressure and even death have been described as well. ASA-induced urticaria/angioedema is called ASA-urticaria and this type sensitivity concerns mainly patients with chronic or recurrent urticaria and angioedema. ASA-asthma and ASA-urticaria occur in patients of any age, but it especially concerns women between 30 and 50 years of age (70% of examined patients). In some patients with ASA-sensitivity atopy is stated.

The typical feature of ASA-asthma are nasal and paranasal polyps, which are recurrent and persistent. They are presented in 80% asthmatics sensitive to ASA. Nasal mucosa of ASA-asthmatics is inflamed with T-lymphocytes, eosinophils, mast cells and macrophages. The majority of proinflammatory cells elicit expression mRNA for IL-5. Bronchial mucosa is also inflamed with eosinophils, which are the rich source of leukotriene C₄, which probably takes part in the pathomechanism of sensitivity to ASA. The clinical course of ASA-asthma is usually severe, but using inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonist control asthma may be achieved. It was reported, that majority of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) elicited dyspnoea in patients with ASA-asthma and skin eruption in ASA-urticaria patients. The above mentioned symptoms are produced by indomethacin, mefenamic acid, flufenamic acid, ibuprofen, phenylbutazone, naproxen, diflunisal and zomepirac. On the other hand, paracetamol, chloroquine, benzydamine, salicylic acid and dextropropoxyphene are well-tolerated by patients with ASA-asthma. Detection of sensitivity to ASA and other NSAID's is based mainly on the anamnesis and oral challenge with administration of increasing ASA doses at 24 hours intervals. Sometimes, nasal and inhaling tests with ASA lysine are performed. These test are more safely, but less sensitive. In provocative test only ASA is recommended. In patients with ASA-asthma and ASA-urticaria, ASA desensitization may be induced by administering increasing doses of ASA every 24 hours until a good tolerance of 600 mg is obtained. There is hypothesis, that pathomechanism of the ASA-asthma and ASA-urticaria is related cyclooxygenase inhibition – an enzyme, which is involved in prostaglandins, prostacycline and thromboxane synthesis.

Key words: mild asthma, inhaled corticosteroids, airway inflammation, remodeling

Kwas acetylosalicylowy (ASA) wprowadzono do leczenia w 1899 roku pod nazwą aspiryna. Trzy lata później opisano pacjenta, który po zażyciu tego leku doznał uogólnionej pokrzywki. W latach następnym opisano chorych, u których ASA wywołała napady duszności astmatycznej. W 1922 roku autorzy francuscy Vidal i wsp.⁽¹⁾ obserwowali trzy kobiety, u których po przyjęciu ASA pojawiły się napady duszności. U chorych tych stwierdzono także występowanie polipów nosa. Obserwacja, potwierdzona również przez innych autorów, dała podstawę do sformułowania pojęcia „triady astmatycznej”, to jest zespołu, na który składa się astma, polipy nosa i nadwrażliwość na ASA. Dzięki wieloletnim badaniom epidemiologicznym i klinicznym wyodrębniono dwie postaci nadwrażliwości na ASA⁽²⁾: oskrzelową, która objawia się napadem duszności, i skórą określoną jako postać pokrzywkowo-obrzękową lub pokrzywkę aspirynową.

ASTMA Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ NA ASPIRYNĘ

Astma z nadwrażliwością na ASA, określana także jako astma aspirynowa (ASA-astma), dotyczy 3-19% dorosłych i 1,9-28% dzieci cierpiących na astmę. W 1967 roku Samter i Beers⁽³⁾ podali historię naturalną tej postaci astmy, w której pierwszym objawem choroby jest przewlekły, uporczywy katar nosa. W dalszej fazie pojawiają się polipy nosa, później objawy astmy, a w końcu ujawnia się nadwrażliwość na ASA. Nasz zespół badawczy nie potwierdził tej „klasycznej” historii naturalnej, ponieważ wykazaliśmy, że dotyczył on zaledwie 20% chorych, natomiast u ponad 40% astma i nadwrażliwość ujawniły się jednocześnie, tzn. że pierwszy napad duszności wystąpił po zażyciu ASA. U części pacjentów nadwrażliwość na ASA wyprzedzała rozwój astmy, ale wtedy

objawiała się tylko napadem wodnistego kataru nosa, łzawieniem i pokrzywką, które to objawy określa się jako pozaoskrzelowe⁽⁴⁾. Polipy nosa w badanej przez nas grupie u niemal 40% chorych pojawiły się jako ostatni element zespołu, czyli wtedy, gdy wystąpiły już astma i nadwrażliwość typu oskrzelowego.

ASA-astma w 70% dotyczy kobiet, a ujawnia się głównie między 30. a 50. rokiem życia^(4,5). Od lat istniał pogląd, że ASA-astma ma charakter nieatopowy⁽³⁾, ale w naszych badaniach u ponad połowy chorych znaleźliśmy cechy atopii⁽⁴⁾, co później potwierdzili także inni badacze⁽⁵⁾. W obrazie klinicznym ASA-astmy zwraca uwagę częste występowanie migreny i innych bólów głowy⁽⁶⁾. Jednak głównym jej elementem są polipy nosa, które rozwijają się w błonie śluzowej nosa, w zatokach przynosowych i w sitowiu. Polipy spotyka się niemal u 80% chorych na ASA-astmę⁽³⁻⁵⁾. Patomechanizm rozwoju polipów pozostaje niejasny, chociaż sądzi się, że jest związany z zaburzeniami w metabolizmie kwasu arachidonowego. Polipy stanowią poważny problem kliniczny, ponieważ utrudniają oddychanie przez nos, łączą się z przewlekłym zapaleniem zatok, a polipektomie nie stanowią radykalnego leczenia, ponieważ po ich wykonaniu często następuje szybki odrost⁽⁷⁾. Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy mogą opóźnić odrost polipów⁽⁸⁾. W literaturze istniał pogląd, że polipektomie mogą być odpowiedzialne za rozwój ASA-astmy lub jej zaostrzenie. Dokładne badania kliniczne nie potwierdziły tej tezy. Jednak polipektomie można bezpiecznie wykonać tylko wtedy, gdy astma jest dobrze kontrolowana⁽⁷⁾.

Immunohistochemiczne badania komórek błony śluzowej nosa chorych na ASA wykazały, że jest ona nacieczona przez T-limfocyty, eozynofile i komórki tuczne, ale dominują makrofagi. Stwierdzono ponadto znacząco

większą liczbę komórek z ekspresją mRNA dla IL-5 i nieznacząco większą, w porównaniu z grupą kontrolną, z ekspresją mRNA dla IL-4⁽⁸⁾.

Przebieg kliniczny ASA-astmy jest zazwyczaj ciężki, a staranne unikanie ASA i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLP) nie uwalnia chorych od napadów duszności. Znaczna większość pacjentów wymaga przewlekłego stosowania dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS), w tym często tych o działaniu systemowym^(4,5). Należy jednak podkreślić, że systematyczne leczenie wziewnymi GKS, a zwłaszcza w połączeniu z długo działającymi β_2 -agonistami, u znacznej większości chorych pozwala na dobrą kontrolę astmy (obserwacje własne).

Kilka lat temu Lumry i wsp.⁽⁹⁾ wyodrębnili izolowany zespół przewlekłego nieżyty nosa z nadwrażliwością na ASA, w którym nadwrażliwość objawia się jedynie napadem wodnistego kataru nosa. Według naszych badań zespół ten jest tylko elementem w historii naturalnej ASA-astmy, ponieważ zazwyczaj przechodzi on w bronchospastyczną postać nadwrażliwości. Zjawisko to występuje w momencie, gdy u pacjenta rozwija się zależna od zapalenia nadreaktywność oskrzeli. Wtedy lek oprócz kataru nosa wywołuje napad duszności. Obserwacja ta dała nam podstawę do postawienia oryginalnej hipotezy, że ASA-astma wynika z wystąpienia u jednej osoby dwóch niezależnych cech, to jest nadreaktywności oskrzeli zależnej od atopii lub infekcji oraz nadwrażliwości na ASA⁽⁴⁾.

POKRZYWKĄ Z NADWRAŻLIWOŚCIĄ NA ASPIRYNĘ

Ten rodzaj nadwrażliwości (ASA-pokrzywka) występuje u 0,24-0,31% osób zdrowych, 1% chorych na astmę i u 0,2% osób z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa^(3,10). ASA-pokrzywka pojawia się głównie między 20. a 50. rokiem życia, częściej u kobiet. Polipy nosa rzadko występują u osób z tym typem nadwrażliwości. W naszych badaniach niemal 70% chorych na ASA-pokrzywkę stanowiły kobiety, a u około 70% chorych nadwrażliwość ujawniła się między 20. a 50. rokiem życia. Tak więc pod względem wieku i płci osoby z ASA-pokrzywką nie różniły się od osób z ASA-astmą, a różnica dotyczyła tylko występowania polipów nosa. Odnotowano je u zaledwie 3% z ASA-pokrzywką i u niemal 80% chorych z ASA-astmą⁽¹¹⁾.

Badania dotyczące występowania cech atopii u chorych na ASA-pokrzywkę są niejednoznaczne. Gdy jedni autorzy potwierdzili ich obecność u niemal 80% badanych⁽¹²⁾, to inni odnotowali je u zaledwie 10-16%^(2,13). U naszych chorych na ASA-pokrzywkę choroby atopowe stwierdziliśmy u 32% pacjentów, przy czym u 24% była to astma. Dlatego sądzimy, że ASA-pokrzywka, podobnie jak ASA-astma, dotyczy zarówno osób z atopią, jak i bez tej cechy⁽¹¹⁾.

Fakt występowania ASA-pokrzywki u osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę jest powszechnie znany w literaturze fachowej^(13,14). W naszych badaniach u niemal 70% cho-

rych odnotowaliśmy różne rodzaje pokrzywki nieaspirynowej, ale zaledwie u 25% miała ona charakter przewlekły lub nawracający⁽¹¹⁾. Pozostali pacjenci doznawali pokrzywki ostrej lub fizykalnej. Z tego względu sądzimy, że ASA-pokrzywka nie dotyczy osób ze szczególnym rodzajem pokrzywki, ale rozwija się głównie u chorych cierpiących na ostrą lub przewlekłą pokrzywkę nieaspirynową. I właśnie ona stanowi postulowany przez nas „defekt” skóry, który umożliwia kliniczne ujawnienie się skórnej postaci nadwrażliwości, tak jak nadreaktywność oskrzeli pozwala ujawnić się nadwrażliwości oskrzelowej⁽¹¹⁾.

NADWRAŻLIWOŚĆ NA ASPIRYNĘ I NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

W 1967 roku Vanselow i Smith opisali pacjenta, u którego napady duszności oprócz ASA wywoływała indometacyna – silny NLP⁽¹⁵⁾. W latach 70. XX wieku Szczeklik i wsp.⁽²⁾, przeprowadzając wiele badań eksperymentalnych, ustalili, że u chorych na ASA-astmę napady duszności wywołują inne NLP. Należą do nich, obok indometacyny, kwas mefenamowy i flufenamowy, fenylobutazon, ibuprofen, naproksen i diklofenak. Później udowodniono to w odniesieniu do piroksykanu, zomepiraku i diflunizalu. Badacze krakowscy ustalili także, że objawy nadwrażliwości wywołują tylko te spośród NLP, które *in vitro* w preparatach mikrosomalnych tkanek hamują syntezę prostaglandyn. To działanie NLP, co później ustalono, wynika z hamowania enzymu cyklooksygenazy. Leki, które enzymu tego nie blokują, są dobrze tolerowane przez chorych na ASA-astmę. Należą do nich paracetamol, salicylamid i salicylan sodu, chlorochina, benzydamina i dekstropropoxyfen.

Zjawisko krzyżowej nadwrażliwości na ASA dotyczy także ASA-pokrzywki, co również udowodnił zespół profesorów Szczeklika i Gryglewskiego, a następnie potwierdził nasz zespół, wykazując, że u wszystkich chorych na ASA-pokrzywkę indometacyna wywala objawy skórnej nadwrażliwości^(16,17).

TESTY EKSPERYMENTALNE UJAWNIAJĄCE NADWRAŻLIWOŚĆ NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Głównym objawem nadwrażliwości na NLP u chorych na ASA-astmę jest duszność, której często towarzyszą pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości, takie jak wodnisty katar nosa, łzawienie, zaczerwienienie twarzy, szyi i klatki piersiowej. Bardzo rzadko u tych osób pojawia się pokrzywka^(2,4,5). Do dramatycznych objawów należą obrzęk krtani i utrata przytomności, której wystąpienie na podstawie wywiadu ustaliliśmy u 15% chorych na ASA-astmę⁽⁴⁾. Chorzy na ASA-pokrzywkę doznają, jako objawu nadwrażliwości, pokrzywki, chociaż są doniesienia o występowaniu u nich ostrych reakcji systemowych⁽¹⁸⁾.

Nadwrażliwość na ASA ujawnia się na podstawie wywiadu oraz doustnych testów ekspozycyjnych z ASA. Warunki wykonywania testów zostały dokładnie określone przez kilka zespołów badawczych^(2,5,17). Diagnostyka rozpoczyna się od bardzo małych dawek ASA, to jest od 5 do 20 mg tego leku. Następnie w odstępach nie krótszych niż 24 godziny podaje się kolejne dawki, które dla bezpieczeństwa chorego powinny być zwiększane zaledwie o 10-20 mg. Warunkiem wykonania testu ekspozycyjnego jest stabilny charakter astmy, prawidłowe lub zbliżone do takich wskaźniki wentylacji oraz gabinet wyposażony w sprzęt umożliwiający natychmiastową intensywną pomoc lekarską^(2,5,18). Zaleca się, aby testy ekspozycyjne były wykonywane tylko w klinikach alergologicznych, gdzie pracuje personel doświadczony w przeprowadzaniu testów prowokacyjnych. Przed testem choremu nie należy odstawić przewlekłe przyjmowanych leków przeciwastmatycznych, a szczególnie GKS⁽¹⁷⁾.

Poaspirynowy skurcz oskrzeli rozpoczyna się zwykle w 60. minucie po ekspozycji chorego na ASA i trwa nawet kilka godzin, jeśli nie zostanie przerwany podaniem leków rozszerzających oskrzela. Pleskow i wsp.⁽¹⁸⁾, aby przyspieszyć tę męczącą chorego procedurę diagnostyczną, kolejne prowokacyjne dawki ASA podają w odstępach 1-3-godzinnych, określając tzw. kumulacyjną dawkę prowokacyjną, czyli taką, która wywołuje co najmniej 25% spadek FEV₁. Z naszych obserwacji wynika jednak, że postępowanie to niesie za sobą duże niebezpieczeństwo wywołania u pacjenta ciężkiego i długo trwającego napadu duszności, który jest następstwem działania dużych, zsumowanych dawek ASA. Dlatego zdecydowanie przestrzegamy przed taką procedurą.

Szczeklik i wsp.⁽²⁾ udowodnili, że test ekspozycyjny z ASA charakteryzuje się 100% czułością, co oznacza, że wszyscy chorzy na ASA-astmę mają duszność po jego zażyciu. To samo dotyczy indometacyny, która nawet w dawce 1 mg może wywoływać burzliwe objawy nadwrażliwości⁽¹⁷⁾. Natomiast inne NLP mogą dawać wyniki fałszywie ujemne, gdyż nadwrażliwość na nie wykazuje tylko 40-60% osób z nadwrażliwością na ASA⁽²⁾.

W podobny sposób jak u chorych na ASA-astmę wykonuje się testy ekspozycyjne u chorych na ASA-pokrzywkę⁽¹⁷⁾. Badacze zazwyczaj stosowali w odstępach 24-godzinnych wzrastające, od 30 do 1200 mg, dawki ASA⁽¹⁴⁾. Objawy nadwrażliwości często pojawiały się przed upływem 2 godzin po ekspozycji, ale niekiedy dopiero po 20-24 godzinach. Różny był także czas utrzymywania się poaspirynowych zmian skórnych i wynosił od kilku godzin do ponad doby⁽¹⁷⁾. Chociaż doustne testy ekspozycyjne uznaje się za dobrą metodę w rozpoznawaniu skórnej postaci nadwrażliwości, to jednak w naszych badaniach test ten wielokrotnie wypadł ujemnie mimo dodatniego wywiadu. Poza tym zmienne były progowe dawki prowokacyjne ASA, jak również czas pojawiania się i nasilenie skórnych objawów nadwrażliwości⁽¹⁷⁾. Stąd sądzimy, że w ujawnianiu pokrzywkowej postaci nadwrażliwości

ważną rolę pełni wywiad, a test ekspozycyjny z ASA stanowi badanie uzupełniające.

Obok dobrze opracowanych doustnych testów ekspozycyjnych w ostatnich latach wprowadzono dooskrzelowy test wziewny i test donosowy^(19,20). Testy te wykonane są według różnych protokołów badawczych. Nizankowska i wsp.⁽²⁰⁾ porównywali u osób cierpiących na ASA-astmę doustny test ekspozycyjny z kumulacyjną dawką ASA wynoszącą 500 mg i kumulacyjną dawką lizynowej pochodnej tego leku wynoszącą 182 mg podawaną we wziewaniu. Autorzy wykazali, że testy te cechuje podobna swoistość, aczkolwiek test doustny jest czulszy. Wziewny test wywołuje niekiedy pozaoskrzelowe objawy nadwrażliwości, co może świadczyć o tym, że ASA przenika do krwiobiegu, powodując aktywację pozaoskrzelowych komórek docelowych. Nie można jednak wykluczyć, że objawy te są następstwem działania mediatorów uwalnianych z komórek docelowych układu oddechowego.

TOLERANCJA NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Na początku lat 80. XX wieku Pleskow i wsp.⁽¹⁸⁾, a także nasz zespół badawczy⁽²¹⁾ wykazali, że u chorych na ASA-astmę można wytworzyć stan tolerancji na ASA. Badacze amerykańscy stan tolerancji na ASA uzyskali bardzo szybko, podając chorym wzrastające dawki ASA w odstępach zaledwie 2-3-godzinnych⁽¹⁸⁾. Nasz zespół uważa, że ta metoda kryje w sobie niebezpieczeństwo wywołania silnego napadu duszności będącego następstwem działania skumulowanej dawki ASA. Natomiast w bezpieczny sposób wytwarzaliśmy tolerancję na aspirynę, podając kolejne, wzrastające dawki ASA w odstępach 24-godzinnych⁽²¹⁾.

Dalszym krokiem było wypracowanie przez nas nowej, bardzo bezpiecznej metody wytwarzania tolerancji, a sprowadzającej się do podawania choremu podprogowych dawek ASA, które nie dawały objawów nadwrażliwości. Następnie w odstępach 24-godzinnych pacjent zażywał kolejne dawki ASA, ale każda z nich była większa tylko o 20 mg. Sposób ten, chociaż bardzo żmudny, daje możliwość uzyskania stanu tolerancji na 600 mg ASA bez żadnych objawów nadwrażliwości⁽²²⁾.

Ze stanem tolerancji ściśle wiąże się okres refrakcji, czyli niewrażliwości na ASA. Refrakcja może pojawiać się po każdej zażytej przez wrażliwego chorego dawce ASA. Czas jej trwania jest różny i średnio wynosi dla oskrzelowej postaci nadwrażliwości 2-4 dni, chociaż niekiedy sięga kilku dni. Nieznany pozostaje czas trwania okresu refrakcji u osób z ASA-pokrzywką. Wydaje się, że jego dokładne ustalenie jest niemożliwe, ze względu na zmienność klinicznej odpowiedzi chorych na ASA na prowokację. Dzięki istnieniu refrakcji i podawaniu pacjentowi w tym stanie kolejnych dawek ASA, stan tolerancji można podtrzymać przez wiele miesięcy^(21,23). U niektórych osób z ASA-astmą podtrzymywanie stanu tolerancji przynosi korzyści lecznicze, ponieważ złagodzeniu może ulegać astma, nieżyt

nosa i bóle głowy^(23,24). Badacze amerykańscy udowodnili, że dobroczynne działanie ASA podawanej w stanie tolerancji może utrzymywać się nawet do 5 lat⁽²⁵⁾. Tolerancję na ASA można także uzyskać u chorych na ASA-pokrzywkę⁽¹⁶⁾ i podtrzymywać przez dłuższy czas, nawet do dwóch lat⁽²⁶⁾.

U pacjentów z ASA-astmą napad duszności wywołuje indometacyna, a także inne NLP⁽²⁾. Chorzy na ASA-astmę i ASA-pokrzywkę, znajdując się w stanie tolerancji na ASA, dobrze tolerują indometacynę, najsilniejszy inhibitor cyklooksygenazy^(16,17). Stąd należy wnosić, że będą także tolerować inne NLP.

PATOMECHANIZM NADWRAŻLIWOŚCI NA NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE

Patomechanizm reakcji poaspirynowych zarówno oskrzelowej, jak i skórnej nie ma podłoża immunologicznego^(12,27). Szczeklik i wsp.⁽²⁾ w swoich pionierskich pracach wykazali, że tylko te spośród NLP, które hamują enzym cyklooksygenazę (COX), wywołują napady duszności u chorych na ASA-astmę. Stąd autorzy tego odkrycia wysunęli hipotezę, że nadwrażliwość na ASA i inne NLP wiąże się z ingerencją tych leków w metabolizm kwasu arachidonowego (AA). Podobny patomechanizm badacze przypisali ASA-pokrzywce. Dokładny mechanizm rozwoju nadwrażliwości na ASA ciągle pozostaje nie do końca wyjaśniony, chociaż od pierwszej pracy Szczeklika i wsp. pojawiło się wiele innych prac próbujących rozwikłać to niezwykle zjawisko. Obecnie niepodważalnym jest fakt dowodzący, że w patomechanizmie nadwrażliwości na ASA biorą udział komórki tuczne. Wykazano bowiem, że podczas poaspirynowej reakcji oskrzelowej ulegają one aktywacji, ponieważ stwierdzono, że w jej przebiegu pojawia się wzrost histaminemii żyłnej⁽²⁸⁾, aktywności chemotaktycznej surowicy krwi dla granulocytów obojętnochłonnych⁽²⁹⁾ oraz stężenia tryptazy⁽³⁰⁾. Wzrost stężenia histaminy i tryptazy obserwowano także w materiale z płukania nosa^(19,31). Ostatecznie aktywację komórek tucznych układu oddechowego zachodzącą podczas poaspirynowego skurczu oskrzeli potwierdzili Sładek i wsp.⁽³²⁾, jednak zjawiska tego nie obserwowali u wszystkich badanych, co zapewne wynika z trudności metodycznych. Również inni badacze potwierdzili aktywację komórek tucznych w przebiegu poaspirynowej reakcji w nosie oraz w materiale z płukania oskrzeli uzyskanego po dosegmentowym podaniu indometacyny⁽³³⁾. O roli komórek tucznych w reakcji nadwrażliwości na ASA świadczy wykazanie w błonie śluzowej oskrzeli chorych na ASA-astmę 3-krotnie większej liczby komórek tucznych niż u osób bez nadwrażliwości⁽³⁴⁾.

Z hipotezą Szczeklika i wsp. wiążącą nadwrażliwość na ASA z metabolizmem AA łączy się udowodnienie istnienia dwóch izoform COX. Jest to COX-1 stanowiąca formę konstytutywną (stałą), występującą w większości komórek, i COX-2, która pojawia się w komórkach podczas zapale-

nia, odpowiadając za zwiększone wytwarzanie prostanoidów, będących produktami przemian AA. Obie izoformy COX znajdują się w komórkach nabłonka oddechowego osób zdrowych i nie stwierdzono ich zwiększonego wytwarzania u chorych na stabilną astmę⁽³⁵⁾, a ponadto w biopłatach oskrzeli chorych na ASA-astmę i pacjentów dobrze tolerujących ASA ekspresja COX-1 i COX-2 była podobna⁽³⁶⁾. Podczas dooskrzelowej prowokacji lizynową pochodną ASA nie stwierdzono, aby w komórkach pochodzących z płukania oskrzeli chorych na ASA była zwiększona ilość COX-1 lub COX-2⁽³⁷⁾. Tak więc brak zdecydowanych różnic w ekspresji COX-1 i COX-2 nakazuje dużą ostrożność w obciążaniu jedynie tego enzymu za nadwrażliwość. Jednak w badaniach Szczeklika i wsp.⁽³⁸⁾ dooskrzelowa prowokacja lizynową pochodną ASA wykazała odmienny profil prostanoidów w materiale z płukania oskrzeli. I tak u chorych na ASA-astmę i chorych dobrze tolerujących ASA znacząco obniżało się stężenie PGE₂ i TXB₂, natomiast tylko u tych dobrze tolerujących ASA dodatkowo istotnie obniżyło się stężenie PGD₂, PGF₂α i 9α11β-PGF₂, to jest prostanoidów o działaniu kurczącym oskrzela.

Ponadto badacze krakowscy⁽³⁸⁾ potwierdzili wzrost stężenia metabolitów PGD₂ po prowokacji ASA. Stąd autorzy sądzą, że odpowiedź COX na ASA jest u pacjentów z ASA-astmą zmieniona. Wykrycie dwóch izoform COX legło u podstaw syntezy NLP, które wybiórczo hamują tylko COX-2. Leki te wzbogaciły wiedzę na temat blokowania COX przez NLP u chorych na ASA-astmę. Stevenson i wsp.⁽³⁹⁾ wykazali, że rofekoksyb – lek wybiórczo blokujący COX-2, jest dobrze tolerowany przez chorych na ASA-astmę. Stąd zrodziła się hipoteza, że nadwrażliwość na NLP wiąże się z blokowaniem COX-1. Obserwacje kliniczne wykazały, że u niektórych chorych na ASA-astmę leki należące do tzw. wybiórczych inhibitorów COX-2 mogą być przyczyną ciężkich napadów duszności (informacja ustna od prof. dr. hab. med. Józefa Małolepszego).

Od wielu lat zainteresowanie badaczy budzi hipoteza odnosząca się do przesunięcia przemian AA (*shuntu*) ze ścieżki COX na 5-lipoksygenazową, na której dochodzi do syntezy leukotrienów. Wykazano bowiem, że chorych na ASA-astmę charakteryzuje większe stężenie leukotrienu E₄ (LTE₄) w moczu w porównaniu z osobami bez tej nadwrażliwości⁽⁴⁰⁾. Wzrostowi LTE₄ towarzyszyło obniżenie stężenia 11-dehydrothromboxane B2 syntetyzowanego na ścieżce COX. W przebiegu reakcji poaspirynowej obserwowano także wzrost LTC₄ w materiale z płukania nosa^(19,31). O istnieniu *shuntu* metabolicznego dowodzą badania Szczeklika i wsp.⁽³⁸⁾, w których u chorych na ASA-astmę obserwowano w materiale z płukania oskrzeli, po dooskrzelowej depozycji lizynowej pochodnej ASA, 3-krotny wzrost stężenia leukotrienów LTC₄/LTD₄/LTE₄. Natomiast znacznie zmniejszone było stężenie PGE₂ i TXB₂, ale nie dotyczyło to PGF₂α, PGD₂ i jego metabolitu 9α11β-PGF₂. Wśród badaczy istnieje hipoteza, że za zwiększone wytwarzanie leukotrie-

nów odpowiada miejscowy niedobór PGE₂⁽⁴¹⁾. O ważnej roli leukotrienów w reakcji poaspirynowej świadczą także inne badania, w których wykazano w bioptatach błony śluzowej chorych na ASA-astmę 5-krotnie zwiększoną ekspresję genu dla syntazy LTC₄ w porównaniu z chorymi na astmę dobrze tolerującymi ASA i 19-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi⁽³⁷⁾. Z badań Sanaka i wsp.⁽⁴²⁾ wynika, że zjawisko to może być następstwem mutacji w regionie promotora dla genu syntazy LTC₄. Udowodniono także, że podanie chorym na ASA-astmę PGE₂ w postaci wziewnej⁽⁴³⁾ lub mizoprostolu (syntetycznej PGE₁)⁽⁴⁴⁾ działa ochronnie w stosunku do poaspirynowego skurczu oskrzeli i wodnistego wycieku z nosa. Wziewanie PGE₂ przeciwdziała także wzrostowi stężenia LTE₄ w moczu, co obserwuje się w przebiegu poaspirynowego skurczu oskrzeli⁽⁴⁵⁾. Tak więc niedobór PGE₂ może mieć ważny udział w patogenezie ASA-astmy i może w dużym stopniu odpowiadać za zwiększone wytwarzanie leukotrienów, których znaczącym źródłem są eozynofile masywnie naciekające oskrzela i błonę śluzową nosa chorych na ASA^(34,37). Dowody na ich udział pochodzą z badań, w których wykazano wzrost stężenia eozynofilowego białka kationowego (ECP) w materiale z płukania oskrzeli po dosegmentowym podaniu ASA⁽³⁸⁾. Stwierdzono także znaczący wzrost w drogach oddechowych ekspresji IL-5 odpowiadającej za napływ, aktywację i dojrzewanie oraz przeżycie eozynofili⁽⁴⁶⁾. Komórki te zawierają również syntazę dla LTC₄⁽⁴⁷⁾.

Patomechanizm skórnej postaci nadwrażliwości długo pozostawał niejasny. Szczeklik i wsp.⁽²⁾ także łączyli go z zaburzeniami w metabolizmie AA. W badaniach własnych wykazaliśmy, że w skórnej postaci nadwrażliwości biorą udział komórki tuczne⁽⁴⁸⁾. Pojawiły się także dowody, że postulowany „defekt” w metabolizmie AA ma charakter uogólniony, ponieważ dotyczy komórek tucznych zdrowej skóry i monocytów krwi obwodowej chorych na ASA-astmę^(49,50). Ostatnio Mastalerz i wsp.⁽⁵¹⁾ wykazali, że podczas wysiewu ASA-pokrzywki następuje wzrost stężenia LTC₄ i metabolitu PGD₂ w moczu. Ponadto u chorych na ASA-pokrzywkę autorzy stwierdzili większą częstość wariantu allelicznego 444C genu *LTC4S* niż u chorych na ASA-astmę o ciężkim przebiegu. Tak więc ostatecznie nastąpiło spięcie patomechanizmu ASA-astmy i ASA-pokrzywki kłamrą, którą stanowią zaburzenia w metabolizmie AA i ingerencja NLP w ten metabolizm.

Biorąc pod uwagę „cyklooksygenazową” hipotezę nadwrażliwości na ASA, patomechanizm rozwoju tolerancji na NLP wydaje się bliski tej hipotezy. Badania różnych autorów udowodniły, że COX ma dwa aktywne miejsca, na które działają ASA i inne NLP. Jedno z nich to „miejsce katalityczne”, nieodwracalnie acetylowane przez AA, a drugie to „miejsce dodatkowe”, z którym wiąże się większość NLP, modyfikując „miejsce katalityczne” w taki sposób, że staje się ono niedostępne dla ASA⁽⁵²⁾. Badając chorych na ASA-astmę, wykazaliśmy, że zastosowany doustnie salicylan sodu może ich ustrzec przed

poaspirynowym skurczem oskrzeli i wyciekami z nosa⁽⁵³⁾. To ochronne działanie salicylanu sodu wynika, naszym zdaniem, z połączenia się jonu salicylowego z „miejscem dodatkowym” COX i zabezpieczeniu jej „miejsca katalitycznego” przed działaniem ASA. Zjawisko to może występować przy uzyskiwaniu stanu tolerancji na ASA przez podawanie chorym na ASA-astmę podprogowych dawek⁽²²⁾. W stanie tolerancji na ASA zostają zablokowane mechanizmy zaangażowane w zjawisko nadwrażliwości. I tak, w stanie tolerancji na ASA 600 mg tego leku nie powoduje u chorych na ASA-astmę aktywacji komórek tucznych⁽⁵⁴⁾. To samo zjawisko występuje u chorych na ASA-pokrzywkę⁽⁵⁵⁾. Zaobserwowano również, że w stanie tolerancji zablokowany zostaje obserwowany u chorych na ASA-astmę wzrost LTC₄ w popłuczynach nosowych⁽¹⁹⁾ oraz wzrost stężenia LTE₄⁽⁵⁶⁾ w moczu, a także wytwarzanie przez monocyty krwi obwodowej TXB₂ i LTB₄⁽⁵⁰⁾.

Badania dotyczące nadwrażliwości na ASA i inne NLP odnoszą się także do ustalenia genetycznych podstaw tej nadwrażliwości. Badania Mullarkeya i wsp.⁽⁵⁷⁾ wykazały, że u chorych na ASA-astmę dwukrotnie częściej niż u innych chorych na astmę występuje antygen klasy II HLA DQ w 2. Wyniku tego nie potwierdzono badaniem DNA genomu⁽⁵⁸⁾. Szmidt i wsp.⁽⁵⁹⁾ nie zaobserwowali częstszego występowania swojej sekwencji nukleotydów w rejonie HLA DQB1 *0201 u chorych na ASA-astmę. Natomiast Dekker i wsp.⁽⁶⁰⁾ wykazali u tych chorych wzrost występowania genotypu HLA klasy II DPB1 *0301, a zmniejszenie genotypu HLA DPB1 *0401. Autorzy ci nie znaleźli różnic w występowaniu HLA DRB1 i sugerują, że obecność allelu DPB1 *0301 może warunkować nadwrażliwość na ASA. Zespół Szczeklika przedstawił badanie, w którym wykazano, że chorzy na ASA-astmę charakteryzują się zwiększoną ekspresją genu syntazy LTC₄ decydującej o przemianie LTA₄ w LTC₄⁽⁴²⁾, co ostatnio potwierdzili u chorych na ASA-pokrzywkę.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Widal M.F., Abramin P., Lermoyez J.: Anaphylaxis et idiosyncrasie. Presse Med. 1922; 30: 189-192.
2. Szczeklik A., Gryglewski R.J., Czerniawska-Mysik G.: Clinical patterns of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol. 1977; 60: 276-284.
3. Samter M., Beers R.F. Jr.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann. Intern. Med. 1968; 68: 975-983.
4. Grzelewska-Rzymowska I., Rożniecki J., Szmidt M., Kowalski M.L.: Asthma with aspirin intolerance. Clinical entity or coincidence of nonspecific bronchial hyper-reactivity and aspirin intolerance. Allergol. Immunopathol. 1981; 9: 533-538.
5. Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M.: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur. Respir. J. 2000; 16: 432-436.

6. Grzelewska-Rzymowska I., Bogucki A., Szmidi M. i wsp.: Migraine in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergol. Immunopathol.* 1985; 13: 13-16.
7. Brown B.L., Harner S.G., Van Dellen R.G.: Nasal polyectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch. Otolaryngol.* 1979; 105: 413-416.
8. Varga E.M., Jacobson M.R., Masuyama K. i wsp.: Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 610-615.
9. Lumry W.R., Curd J.G., Zeiger R.S. i wsp.: Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 71: 580-587.
10. Settipane R.A., Constantine H.P., Settipane G.A.: Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Allergy* 1980; 35: 149-284.
11. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidi M., Roźniecki J.: Aspirin-induced urticaria a clinical study. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2: 39-42.
12. Weltman J.K., Szaro R.P., Settipane G.A.: An analysis of the role of IgE in intolerance to aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978; 34: 273.
13. Doeglas H.M.: Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br. J. Dermatol.* 1975; 93: 135-143.
14. Moore-Robinson M., Warin R.P.: Effect of salicylates in urticaria. *Br. Med. J.* 1967; 4: 262-264.
15. Vanselow N.A., Smith J.R.: Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann. Int. Med.* 1967; 66: 568-572.
16. Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J., Szmidi M.: Aspirin "desensitization" in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol. Immunopathol.* 1988; 16: 305-308.
17. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidi M., Roźniecki J.: Urticaria/angioedema-type sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diagnostic value of anamnesis and challenge test with acetylsalicylic acid. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2: 191-195.
18. Pleskow W.W., Stevenson D.D., Mathison D.A. i wsp.: Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982; 69: 11-19.
19. Kowalski M.L., Śliwińska-Kowalska M., Igarashi Y. i wsp.: Nasal secretion in response to acetylsalicylic acid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 91: 580-398.
20. Nizankowska E., Bestyńska-Krypel A., Ćmiel A., Szczeklik A.: Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 863-869.
21. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J., Szmidi M.: Aspirin tolerance induced in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1984; 39: 171-178.
22. Szmidi M., Grzelewska-Rzymowska I., Kowalski M., Roźniecki J.: Tolerance to acetylsalicylic acid (ASA) induced in ASA-sensitive asthmatics does not depend on initial adverse reaction. *Allergy* 1987; 42: 182.
23. Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Szmidi M., Roźniecki J.: Clinical efficacy of aspirin in "desensitized" aspirin-sensitive asthmatics. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; 69: 219-225.
24. Sweet J.M., Stevenson D.D., Simon R.A., Mathison R.A.: Long-term effects of aspirin desensitization – treatment for aspirin sensitive rhinosinusitis/asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85: 59-65.
25. Berges-Gimeno P.M., Simon R.A., Stevenson D.D.: Longterm treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 180-186.
26. Wong J.T., Nagy C.S., Krinzman S.J. i wsp.: Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 997-1001.
27. Krilis S., Gregson R.P., Basten A., Baldo B.A.: Investigation of the possible involvement of IgE anti-salicyloyl antibodies in patients with urticaria. *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* 1981; 64: 293-301.
28. Szmidi M., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J. i wsp.: Histaminemia after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatics. *Agents and Actions* 1981; 11: 105-107.
29. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidi M., Roźniecki J., Grzegorzczak J.: Serum neutrophil chemotactic activity (NCA) during aspirin-induced bronchoconstriction. *Allergol. Immunopathol.* 1988; 16: 99-103.
30. Basso J.V., Schwartz L.B., Stevenson D.D.: Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88: 830-837.
31. Ferreri N.R., Howland W.C., Stevenson D.D., Spiegelberg H.L.: Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 847-854.
32. Śladek K., Szczeklik A.: Cysteinyl leukotriens over production and mast cell activation in aspirin provoked bronchospasm in asthma. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 391-399.
33. Warren M.S., Sloan S.J., Westcott J.Y. i wsp.: LTE4 increases in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of aspirin-intolerant asthmatics (AIA) after instillation of indomethacin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 170A.
34. Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. i wsp.: Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153: 90-96.
35. Demoly P., Jaffuel D., Lequeux N. i wsp.: Prostaglandin H synthase 1 and 2 immunoreactivities in the bronchial mucosa of asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 670-675.
36. Sousa A.R., Pfister R., Christie P.E. i wsp.: Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airway and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997; 52: 940-945.
37. Cowburn A.S., Śladek K., Soja J. i wsp.: Over expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Clin. Invest* 1998; 101: 1-13.
38. Szczeklik A., Śladek K., Dworski R. i wsp.: Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1608-1614.
39. Stevenson D.D., Simon R.A.: Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 47-51.
40. Christie P.E., Tagari P., Ford-Hutchinson W. i wsp.: Urinary leukotriene E4 after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1531-1534.
41. Szczeklik A., Stevenson D.D.: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 5-13.
42. Sanak M., Simon H.U., Szczeklik A.: Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599-1600.
43. Szczeklik A., Mastalerz L., Nizankowska E., Ćmiel A.: Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153: 567-571.
44. Szmidi M., Wasiak W.: The influence of misoprostol, a PGE1 analogue on aspirin (ASA)-induced bronchocon-

- striction in ASA-sensitive asthmatics. ERS Annual Congress Nice 1-5 October, 1994 (A).
45. Sestini P., Armetti L., Gambaro G. i wsp.: Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am. J. Crit. Care Med.* 1996; 153: 572-575.
 46. Sausa A.R., Lams B.E., Pfister R. i wsp.: Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1384-1389.
 47. Sanak M., Bazan-Socha S., Szczeklik A.: Leukotriene C4 synthase (LTC4s) expression in blood eosinophils of patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 373-378.
 48. Grzelewska-Rzymowska I.: Serum neutrophil chemotactic activity (NCA) during aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol. Immunopathol.* 1988; 16: 231-236.
 49. Szmidi M., Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J.: Potentiation by acetylsalicylic acid of skin weal response to compound 48/80 in aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 1983; 38: 43-48.
 50. Juergens U.R., Christiansen S.C., Stevenson D.D., Żuraw B.L.: Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 96: 148-156.
 51. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., Szczeklik A.: Hypersensitivity to aspirin: Common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 4: 771-775.
 52. Cerletti C., Livio M., De Gaetano G.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs react with two sites on platelet cyclooxygenase. *Biochim. Biophys. Acta* 1982; 714: 122-128.
 53. Szmidi M., Kowalski M.L., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J.: Schutzwirkung von Natriumsalicylat gegen Aspirin – (ASS) induzierte Unverträglichkeitsreaktionen bei ASS-empfindlichen Asthmatikern. *Bochumer. Treff.* 1985: 236-246, Ed. Boehringer Ingelheim.
 54. Szmidi M., Grzelewska-Rzymowska I., Roźniecki J., Grzegorzczak J.: Aktywność chemotaktyczna surowicy krwi dla granulocytów obojętnochłonnych po aspirynie w stanie tolerancji na aspirynę u chorych na astmę z nadwrażliwością na tę substancję. *Pneumonol. Alergol. Polska* 1991; 59 (1-2): 16-21.
 55. Grzelewska-Rzymowska I., Szmidi M., Grzegorzczak M., Roźniecki J.: Aktywność chemotaktyczna surowicy dla granulocytów po aspirynie u chorych z pokrzywkowo-obrzękową postacią nadwrażliwością na aspirynę znajdujących się w stanie tolerancji na ten lek. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1993; 61: 367-361.
 56. Nasser S.M., Patel M., Bell G.S., Lee T.H.: The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1326-1330.
 57. Mullarkey M.F., Thomas P.S., Hansen J.A. i wsp.: Association of aspirin-sensitive asthma with HLA DQw2. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 261-263.
 58. Lympany P.A., Welsh K.I., Christe P.E., Schmitz-Schumann M.: An analysis with sequences-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of the HLA system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92: 114-122.
 59. Szmidi M., Witas H., Grzelewska-Rzymowska I. i wsp.: Występowanie HLA DQB1*0201 swoistej sekwencji nukleotydów w genomie u chorych na astmę z nadwrażliwością na aspirynę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: (supl. 3): 160.
 60. Dekker J.W., Nizankowska E., Schmitz-Schumann M. i wsp.: Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DRB1 genotypes. *Clin. Exp. Allergy* 1997; 27: 574-577.