

Donosowe próby prowokacyjne z aspiryną lizynową

Nasal provocation tests with lysine aspirin

Maciej Kupczyk¹, Monika Świerczyńska-Krepa², Piotr Kuna¹, Ewa Niżankowska-Mogilnicka², Andrzej Szczeklik³

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

²Klinika Pulmonologii II Katedry Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Ewa Niżankowska-Mogilnicka

³Klinika Alergii i Immunologii II Katedry Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Szczeklik

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 219–222

Streszczenie

Testy prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym potwierdzają obecność nadwrażliwości na ten związek u chorych z wcześniejszymi reakcjami na niesteroidowe leki przeciwzapalne w wywiadzie. Donosowy test prowokacyjny z aspiryną lizynową został wprowadzony do praktyki klinicznej pod koniec lat 80. ubiegłego wieku. Stanowi on wartościowy test przesiewowy u chorych z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy manifestującą się zajęciem górnych dróg oddechowych oraz u osób z ciężką astmą, u których testy doustne lub wziewne z kwasem acetylosalicylowym są przeciwwskazane. Donosowy test z aspiryną lizynową jest relatywnie nieskomplikowany, tani oraz łatwy do przeprowadzenia w warunkach ambulatoryjnych. Dodatnią reakcję na aspirynę lizynową ze strony nosa definiuje się jako pojawienie się takich objawów klinicznych, jak wyciek z nosa, kichanie i zatkanie nosa, którym towarzyszą istotne zmniejszenie określonych wartości parametrów rynomanometrii, rynometrii akustycznej lub szczytowych przepływów wdechowych przez nos. Ujemny wynik donosowego testu prowokacyjnego powinien skłaniać do przeprowadzenia testu doustnego z kwasem acetylosalicylowym. W artykule przedstawiono dokładny protokół donosowego testu prowokacyjnego z aspiryną lizynową.

Słowa kluczowe: nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy, donosowy test prowokacyjny, aspiryna lizynowa.

Abstract

Provocation tests with aspirin reliably prove aspirin hypersensitivity in patients with a history of prior reaction to non-steroidal anti-inflammatory drugs. The nasal provocation test with lysine-aspirin was introduced into clinical practice in the late 1980s. It is a valuable screening test in patients with aspirin hypersensitivity restricted to the upper airway and in those with severe asthma in whom oral and bronchial aspirin challenges are contraindicated. Nasal challenge with lysine-aspirin is relatively simple, cheap and quite easy to be supervised in a hospital outpatient clinic. A positive nasal reaction is defined as the appearance of clinical symptoms such as rhinorrhoea, sneezing and nasal congestion combined with significant decreases in some parameters of rhinomanometry, acoustic rhinometry and/or peak inspiratory flows. However, a negative nasal challenge should be followed by the oral aspirin test. The detailed protocol of the nasal provocation test with lysine-aspirin is presented in this article.

Key words: aspirin hypersensitivity, nasal provocation test, lysine-aspirin.

Wprowadzenie – zarys badań z zastosowaniem donosowych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym

„Złotym standardem” diagnostyki nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy i inne niesteroidowe leki prze-

ciwzapalne (NLPZ) są próby prowokacyjne z tym związkiem przeprowadzane metodą ślepej próby z użyciem placebo. W zależności od drogi podania kwasu acetylosalicylowego wyróżnia się doustne, wziewne, dożylne i donosowe próby prowokacyjne. W tych ostatnich wykorzystuje się rozpuszczalną postać kwasu acetylosalicylo-

Adres do korespondencji: Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

wego – aspirynę lizynową (*lysine-aspirin* – L-ASA), cechującą się pH zbliżonym do obojętnego. Ostatnio autorzy amerykańscy postużyli się ketorolakiem w donosowych testach prowokacyjnych [1].

Pierwsze badania z wykorzystaniem donosowych prób prowokacyjnych opublikowano w latach 80. XX w. [2, 3]. Początkowo próby te służyły przede wszystkim za model odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy ze strony nosa umożliwiającą badanie mechanizmów nadwrażliwości na ten związek w górnych drogach oddechowych [4–8].

Reakcja na kwas acetylosalicylowy ma charakter kliniczny i prowadzi do odpowiedzi ze strony komórek w błonie śluzowej nosa, co manifestuje się zwiększonym wydzielaniem mediatorów zapalnych.

Objawy kliniczne obejmują najczęściej wodnisty wyciek z nosa, blokadę i świąd nosa, kichanie, sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła oraz pieczenie oczu. Ocenia się je za pomocą skali analogowej (*Visual Analogue Scale* – VAS) lub skali punktowej. Punktacja każdego z objawów na skali analogowej wynosi 0–100. Uwzględniając próg odcięcia nasilenia objawów (10% w porównaniu z wartością wyjściową), czułość i swoistość testu w 1. i 2. godz. obserwacji po próbie prowokacyjnej przekracza 80% (obserwacje własne). W przypadku zastosowania skali punktowej nasilenie każdego z wymienionych powyżej objawów ocenia się w skali 0–3 pkt.

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym u chorych nadwrażliwych na ten związek powodują: zwiększenie liczby eozynofiliów [8], leukotrienów [2, 6, 7], prostaglandyny D₂ [6], eozynofilowego białka kationowego (*eosinophil cationic protein* – ECP) i tryptazy [8], a także poziomów białka, laktoferyny i lizozymu [8] w popłuczynach z jamy nosowej. Dodatnia odpowiedź na donosowo podany kwas acetylosalicylowy wiąże się ponadto ze wzmożonym wydzielaniem leukotrienu E₄ (LTE₄) do moczu [9].

Znamienne dla dodatniej reakcji na donosowo podany kwas acetylosalicylowy jest zwiększenie odsetka eozynofiliów powyżej 3% po godzinie oraz powyżej 5% w popłuczynach nosowych po 2 godz. od rozpoczęcia próby prowokacyjnej z L-ASA (w porównaniu z tymi samymi punktami czasowymi w dniu placebo) [8]. Dla bazofilów takim progami jest wzrost powyżej 1% po 1. godz. oraz powyżej 2% po 2. godz. testu. Czulość i swoistość tych progów wynoszą ponad 70–80% (obserwacje własne).

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym wykorzystywano także jako miernik klinicznej skuteczności leków stosowanych w terapii nieżyty nosa i zatok u chorych z nadwrażliwością na ten związek. Wykazano, że zarówno donosowy flutikazon [10], jak i montelukast [11, 12] łagodzą nasilenie dodatnich reakcji na donosowo podany kwas acetylosalicylowy.

Pod koniec lat 90. XX w. podjęto próby standaryzacji donosowej prowokacji z kwasem acetylosalicylowym [13–15]. Różni autorzy postużywali się bowiem odmiennymi schematami próby i kryteriami dodatniej odpowiedzi na L-ASA [2–4, 6, 7]. Donosowo podawano ponadto różne dawki kwasu acetylosalicylowego, np. Picado i wsp.

w badaniach zastosowali 12 mg [6], natomiast Pawłowicz i wsp. – 36 mg [5] tego związku.

W 1995 r. Milewski i wsp. przeprowadzili standaryzację donosowej próby prowokacyjnej ocenianej za pomocą rynomanometrii przedniej aktywnej [13, 14]. Spośród 5 porównanych schematów najwyższej oceniono metodę z użyciem L-ASA w całkowitej dawce 16 mg w przeliczeniu na kwas acetylosalicylowy [13, 14]. Za kryterium dodatniej odpowiedzi na ten związek przyjęto wystąpienie zmniejszenia przepływu wdechowego przez nos o ponad 40% w przynajmniej jednym z nozdrzy z jednoczesnym pojawieniem się objawów ze strony nosa w trakcie 3-godzinnej obserwacji. Swoistość tej metody była duża (95,7%), natomiast czułość i ujemna wartość predykcyjna – mniejsze (odpowiednio 86,7% i 78,6%), co wskazuje, że w celu ostatecznego wykluczenia nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy w dalszej kolejności powinno się przeprowadzić doustną próbę prowokacyjną z tym związkiem. W 2002 r. Alonso-Llamazares i wsp. [16] stwierdzili zbliżoną swoistość i czułość donosowej próby prowokacyjnej z L-ASA podawanej w 4 dawkach (0,1 ml z kolejnych stężeń: 5, 25, 50 i 100 mg/ml) ocenianej za pomocą rynomanometrii przedniej aktywnej (odpowiednio 92,5% i 80%).

Wyniki badań Milewskiego i wsp. [13, 14] wykazały, że istotną wadą zastosowania rynomanometrii w ocenie wyniku donosowej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym był brak możliwości wykonania badania u 10 potencjalnie zakwalifikowanych do tego badania pacjentów (co stanowiło aż 19,6% badanej grupy). Wynikało to ze znacznej obturacji co najmniej jednego z przewodów nosowych, wynikającej z np. współistniejących polipów nosa, częstych w nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, lub istotnych zmian uzyskiwanych wartości przepływów nosowych (przekraczających 40%).

W 2000 r. Casadevall i wsp. [15] przeprowadzili badanie metodą podwójnie ślepej próby, którego celem była standaryzacja próby prowokacyjnej z 25 mg L-ASA z zastosowaniem rynometrii akustycznej. Przy założeniu, że kryterium dodatniej reakcji na kwas acetylosalicylowy to zmniejszenie całkowitej objętości obu przewodów nosowych o co najmniej 25% (na odcinku 12 cm), swoistość zastosowanej metody wyniosła 94%, a czułość – 73% [15]. W 2004 r. Lee i wsp. [17] udokumentowali dobrą powtarzalność donosowej próby prowokacyjnej ocenianej za pomocą rynometrii akustycznej. W tym samym badaniu autorzy zwrócili uwagę na przydatność monitorowania odpowiedzi na kwas acetylosalicylowy za pomocą szczytowego przepływu wdechowego przez nos (*peak nasal inspiratory flow* – PNIIF).

Zalecenia praktyczne

Wskazania do wykonania donosowej próby prowokacyjnej z aspiryną lizynową

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym należą do badań stosunkowo mało czaso-

chłonnych, prostych i bezpiecznych. Progowe dawki tego związku są wielokrotnie mniejsze niż w przypadku doustnej i wziewnej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym. Badanie to można rozważyć u chorych z niestabilną astmą oskrzelową, u których istnieją trudności w przeprowadzeniu doustnych lub wziewnych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym, np. z powodu wartości FEV₁ poniżej 70%. Jest to również przydatna metoda w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, manifestującej się wyłącznie ze strony górnych dróg oddechowych. Donosowe próby prowokacyjne z tym związkiem mogą być także stosowane jako testy przesiewowe np. w badaniach epidemiologicznych dotyczących diagnostyki astmy aspirynowej.

Przygotowanie pacjenta

Przed przystąpieniem do donosowej próby prowokacyjnej z kwasem acetylosalicylowym należy odstawić niektóre leki (vide tab. 1.). Przeciwwskazaniem do przeprowadzenia próby są schorzenia, które mogą wpłynąć na wyniki pomiaru drożności nosa, np. duże polipy nosa lub perforacja przegrody, a ponadto infekcja wirusowa układu oddechowego w wywiadzie (6 tyg.).

Protokół wykonania donosowych prób prowokacyjnych z kwasem acetylosalicylowym

Po zaaklimatyzowaniu się osoby badanej do warunków panujących w pracowni należy przeprowadzić wyjściową ocenę objawów klinicznych (np. wodnistego wycieku z nosa, blokady i świądu nosa, świądu lub pieczenia oczu, sptywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, kichania) oraz pomiary za pomocą np. rynomanometrii, rynometrii akustycznej czy PNIF. Pomiary te przeprowadza się 3-krotnie w odstępach 10-minutowych. Następnie należy ocenić obecność ewentualnej nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej na podanie 80 µl 0,9-procentowego roztworu NaCl (rozpuszczalnik L-ASA) mikropipetką na obie dolne małżowiny nosowe [13, 14]. Ocenę kliniczną oraz pomiary za pomocą rynomanometrii, rynometrii akustycznej czy PNIF powtarza się 3-krotnie w odstępie 10 min.

Następnie chorem podaje się mikropipetką 80 µl ze stężenia 180 mg/ml L-ASA (łącznie 16 mg kwasu acetylosalicylowego) na dolne małżowiny nosowe [13, 14]. Ocenę objawów klinicznych oraz pomiary za pomocą rynometrii akustycznej, rynomanometrii czy PNIF wykonuje się przez następne 2 godz. co 10 min. W razie wystąpienia objawów klinicznych lub zmniejszenia wartości parametrów mierzonych za pomocą powyższych metod należy kontynuować próbę przez następną godzinę. Właściwa próba prowokacyjna z aspiryną lizynową powinna być poprzedzona dniem próby z placebo, którym jest podanie 80 µl 0,9-procentowego roztworu NaCl aplikowanego zamiast L-ASA na każdą z dolnych małżowin nosowych. Alternatywnym sposobem podania L-ASA jest rozpylenie

Tab. 1. Odstawianie leków przed donosową próbą prowokacyjną z kwasem acetylosalicylowym

Grupa leków	Okres karencji
glikokortykosteroidy donosowe	7 dni lub najmniejsza możliwa dawka
glikokortykosteroidy doustne	7 dni lub najmniejsza możliwa dawka
leki przeciwhistaminowe	3–14 dni (w zależności od preparatu)
α-mimetyki donosowe	24 godz.
α-mimetyki doustne	24 godz.
kromony	24 godz.
leki antyleukotrienowe	1 tydz.

roztworu za pomocą atomizera, podobnie jak w prowokacjach donosowych alergemem.

Donosowa próba prowokacyjna zostaje uznana za dodatnią klinicznie w razie pojawienia się objawów klinicznych, którym towarzyszy przekraczające 40% zmniejszenie przepływu wdechowego przez nos ocenianego za pomocą rynomanometrii lub 40% zmniejszenie PNIF, natomiast dodatnia odpowiedź na kwas acetylosalicylowy w rynometrii akustycznej przejawia się zmniejszeniem całkowitej objętości obu przewodów nosowych mierzonych na odcinku 12 cm o 25% [13, 15].

Bezpieczeństwo próby prowokacyjnej

Donosowe próby prowokacyjne z kwasem acetylosalicylowym uważa się za bezpieczne. Milewski nie odnotował istotnego zmniejszenia FEV₁ po donosowym podaniu 16 mg L-ASA [13, 14], natomiast Pawłowicz i wsp. po użyciu większej dawki (36 mg) obserwowali zmniejszenie tego parametru o ponad 15% u wszystkich 7 testowanych chorych [5].

Należy odnotowywać nietypowe objawy kliniczne występujące po podaniu L-ASA (zwłaszcza świąd w jamie ustnej, pokrzywkę, duszność, kaszel). Wskazane jest ponadto monitorowanie parametrów czynności płuc za pomocą spirometrii lub szczytowego przepływu wydechowego.

W razie istotnej blokady nosa pomocne są miejscowe α-mimetyki, ewentualna duszność ulega natomiast złagodzeniu po zastosowaniu krótko działającego β₂-mimetyku w aerozolu (np. Salbutamolu) lub w nebulizacji (np. Steri-Neb).

Popłuczyny nosowe uzyskuje się po wprowadzeniu 6 ml soli fizjologicznej do jednego przewodu nosowego za pomocą strzykawki z gumową końcówką w celu uszczelnienia nozdrza. Po 5 min płyn starannie ściąga się do probówki, a następnie odwirowuje w wirówce (przez 10 min z prędkością 1000 rpm). Na podstawie oceny preparatów

barwionych metodą May-Grünwalda-Giemsy za pomocą mikroskopu optycznego rozróżnia się eozynofile, neutrofile, bazofile oraz komórki nabłonka.

Piśmiennictwo

1. White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 190-5.
2. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy* 1987; 59: 106-12.
3. Brown MS, Peters SP, Adkinson NF Jr, et al. Arachidonic acid metabolites during nasal challenge. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 179-83.
4. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, et al. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67: 60-2.
5. Pawłowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46: 405-9.
6. Picado C, Ramis I, Rosello J, et al. 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.
7. Kowalski ML, Śliwińska-Kowalska M, Igarashi Y, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 580-98.
8. 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.
9. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, et al. Changes in urinary LTE(4) and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics. *Respir Med* 2006; 100: 2144-50.
10. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, et al. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 895-900.
11. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, et al. Montelukast 10 mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. *Allergy* 2004; 59: 289-94.
12. Lee DK, Haggart K, Robb FM, Lipworth BJ. Montelukast protects against nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 226-30.
13. Milewski M. Wartość prowokacyjnych prób donosowych w diagnostyce astmy aspirynowej. Praca doktorska. CMUJ Kraków 1995.
14. 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.
15. Casadevall J, Ventura PJ, 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.
16. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, et al. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57: 632-5.
17. Lee DK, Haggart K, Lipworth BJ. Reproducibility of response to nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 185-8.