

Testy prowokacyjne w diagnostyce podejrzenia nietolerancji kwasu acetylosalicylowego

Provocation tests for diagnosis of acetylsalicylic acid intolerance

Alicja Kowzan-Korman, Magdalena Czarnecka-Operacz, Wojciech Silny

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 4: 164–168

Streszczenie

Kwas acetylosalicylowy jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Preparaty te stanowią drugą po antybiotykach przyczynę nadwrażliwości na leki. Nietolerancji kwasu acetylosalicylowego (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA) może towarzyszyć astma oskrzelowa, polipy nosa oraz pokrzywka aspirynowa. W diagnostyce nadwrażliwości na ASA stosuje się próby prowokacyjne, które w zależności od drogi podania dzieli się na doustne, dooskrzelowe (wziewne), donosowe oraz dożylnie (stosowane bardzo rzadko, praktycznie tylko w Japonii). Próby prowokacyjne doustna i dooskrzelowa są obciążone ryzykiem poważnych powikłań, dlatego zaleca się ich wykonywanie wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych. W niniejszej pracy szczególnie podkreśla się znaczenie donosowych testów prowokacyjnych w diagnostyce nietolerancji ASA jako metody prostej i bezpiecznej, która może być wykonywana w warunkach ambulatoryjnych.

Słowa kluczowe: testy prowokacyjne, nietolerancja kwasu acetylosalicylowego.

Abstract

Acetylsalicylic acid (ASA) is one of the most commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are, after antibiotics, the second most frequent agent causing drug hypersensitivity. ASA intolerance may be accompanied by asthma, nasal polyps and urticaria. Diagnosis of ASA intolerance includes provocation tests: oral, bronchial, intranasal and intravenous (used very rarely, generally only in Japan). Oral and bronchial aspirin challenge are associated with a high risk of severe complications; therefore it is advised to perform them only in specialist diagnostic centres. We would like to accentuate the usefulness of the intranasal provocation test for diagnosis of ASA intolerance as a safe and easy procedure which may be performed in out-patient care.

Key words: provocation tests, acetylsalicylic acid intolerance.

Testy prowokacyjne w diagnostyce podejrzenia nietolerancji kwasu acetylosalicylowego

Kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA) jest najczęściej stosowanym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Z uwagi na działanie przeciwbólowe, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i antyagregacyjne podaje się go podczas leczenia zapalnych i zwyrodnieniowych chorób stawów, w chorobie niedokrwiennej serca, w prewencji zawału mięśnia sercowego i udaru niedokrwinnego ośrodkowego układu nerwowego. Z tego powodu tak często odnotowuje się działania niepożądane po jego spożyciu. W badaniach dotyczących

reakcji polekowych stwierdzono, że NLPZ są drugą po antybiotykach przyczyną nadwrażliwości na leki [1]. Wyszczególniając ponadto reakcje po NLPZ, ok. 25% efektów ubocznych wiąże się z przyjmowaniem ASA [2]. Częstość występowania nadwrażliwości na NLPZ w Polsce ocenia się na nieco ponad 4% [3]. Na uwagę zasługuje fakt, że w wielu przypadkach nadwrażliwość na ASA pozostaje nierozpoznana. Szczególnie często zdarza się to wśród chorych, u których stwierdzono wcześniej astmę oskrzelową. Wśród 500 pacjentów uczestniczących w europejskim programie AIANE (*European Network on Aspirin-Induced Asthma*) aż 15% osób z rozpoznaną astmą

Adres do korespondencji: lek. med. Alicja Kowzan-Korman, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

oskrzelową do czasu wykonania próby prowokacyjnej nie zdawało sobie sprawy z nietolerancji ASA [4]. W tym samym badaniu odnotowano częstsze występowanie astmy indukowanej ASA (ang. *aspirin-induced asthma* – AIA) u kobiet, u których objawy rozpoczynają się wcześniej niż u mężczyzn, a przebieg choroby jest szybszy i cięższy [4].

Nadwrażliwości na ASA może towarzyszyć astma oskrzelowa, polipy nosa oraz pokrzywka aspirynowa. Współwystępowanie tych objawów nazywa się triadą aspirynową. Astma indukowana ASA z uwagi na często burzliwy przebieg, trudności w terapii oraz nie do końca poznaną patogenezę pozostaje nadal istotnym problemem współczesnej alergologii [5, 6]. W latach 70. XX w. Szczeklik i wsp. podjęli próbę wyjaśnienia mechanizmu powstawania reakcji bronchospastycznej. Zaproponowali oni tzw. hipotezę prostaglandynową. Prowokowali chorych na astmę z idiosynkrazją aspirynową 9 lekami przeciwbólowymi w 3 różnych dawkach. Pięć z grupy badanych leków, które spowodowały objawy astmatyczne (ASA, indometacyna, kwas mefenamowy i flufenamowy oraz fenylbutazon), były inhibitorami cyklooksygenazy (COX). Pozostałe preparaty (salicylamid, acetaminofen, benzydamina i chlorochina) nie hamowały powyższego enzymu oraz nie powodowały skurczu oskrzeli [7]. W kolejnych badaniach stwierdzono, że nadwrażliwość na ASA wiąże się z hamowaniem COX-1, ponieważ ci sami pacjenci dobrze tolerują selektywne inhibitory COX-2. Jednocześnie obserwowuje się wzrost aktywności 5-lipooksygenazy i w rezultacie nadprodukcję leukotrienów [5, 8, 9]. Została ona opisana po raz pierwszy w 1922 r. przez francuskiego lekarza Widala, a następnie we wczesnych latach 60. ubiegłego wieku szeroko badana przez Samtera i Beersa [10].

Nadwrażliwość na ASA ujawnia się zwykle w 3. lub 4. dekadzie życia. Początkowo chorzy skarżą się na obecność wodnistej wydzieliny i zaburzenia drożności nosa. Dolegliwości nie ustępują po zastosowaniu leków przeciwhistaminowych. W wyniku działania przewlekłego stanu zapalnego dochodzi do powstania polipów nosa, które dodatkowo upośledzają drożność nosa i węch. Polipy mają tendencję do nawrotów, mimo interwencji chirurgicznej. Po ok. kilkunastu miesiącach pojawiają się ciężkie objawy bronchospastyczne indukowane zażyciem ASA. Astma rozwija się mimo nieprzyjmowania NLPZ. Powyższym objawom towarzyszy stały, zwiększony odsetek granulocytów kwasochłonnych w surowicy chorych. Objawy pojawiające się po zażyciu ASA cechuje duży zakres zmienności osobniczej. Zależą one także od rodzaju i dawki przyjętego leku. Najczęściej obserwuje się łzawienie, blokadę nosa, kichanie, zaczerwienienie twarzy, kaszel oraz gwałtowną duszność. Czasem mogą dominować objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka) lub zmiany skórne (pokrzywka) [6]. Nietolerancja ASA jest jedną z ważniejszych przyczyn pokrzywki przewlekłej. Objawy pokrzywki mogą wystąpić również po innych lekach mających zdolność blokowania cyklooksygenazy w cyklu przemiany kwasu arachidonowego, a także

po spożyciu naturalnych salicylanów, pochodnych kwasu benzooesowego [11]. W badaniach Silnego i wsp. [12] doustna próba prowokacyjna z ASA przeprowadzona w grupie 272 chorych była dodatnia u ponad 1/3 chorych na pokrzywkę przewlekłą. Inni autorzy dodatni wynik doustnej prowokacji z ASA uzyskali u 68 pacjentów, co stanowiło 25% badanych [12]. Chorzy na pokrzywkę przewlekłą z dodatnim wynikiem doustnej prowokacji z ASA mogą również reagować wysiewem bąbli pokrzywkowych na wiele konserwantów, barwników i wzmacniaczy smaku zawartych w wielu produktach spożywczych, takich jak galaretki, budynie, cukierki, napoje, ciasta, zupy w proszku, majonezy [13, 14].

Testy prowokacyjne

Obraz kliniczny oraz dane pochodzące z wywiadu chorobowego mogą nasuwać podejrzenie nietolerancji ASA, jednak jedynym wiarygodnym testem, który umożliwi rozpoznanie nietolerancji ASA, są próby prowokacyjne. W zależności od drogi podania wyróżnia się 4 typy prób prowokacyjnych – doustną, dooskrzelową (wziewną), donosową i dożylną (stosowana bardzo rzadko, praktycznie tylko w Japonii).

Wskazaniem do wykonania próby prowokacyjnej jest podejrzenie nadwrażliwości na ASA na podstawie dodatniego wywiadu chorobowego uzyskanego od pacjenta. Powyższe próby należy również wykonać w przypadku, gdy istnieją wskazania do przewlekłego stosowania ASA (np. w przewlekłym leczeniu zapalnych i zwyrodnieniowych chorób stawów lub w prewencji zawału mięśnia sercowego), przy jednoczesnym braku jednoznacznych dowodów świadczących o tolerancji ASA. Konieczne jest także przeprowadzenie prób prowokacyjnych w sytuacji, gdy planuje się u pacjenta wywoływanie tolerancji na ASA. Przed wykonaniem prób prowokacyjnych należy pamiętać o odpowiednim wczesnym odstawieniu leków mogących wpływać na przebieg badania. Przykładowo teofilinę oraz doustne leki β_2 -adrenergiczne odstawia się 48 godz. przed testem, wziewne leki β_2 -adrenergiczne krótko działające 12 godz., natomiast długo działające 24 godz. przed planowaną prowokacją, leki antycholinergiczne 12–24 godz. przed testem, doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe 48 godz. przed prowokacją, wziewne lub donosowe glikokortykosteroidy 2 tyg. przed badaniem. Preparaty pobierane ogólnie należy odstawić 6 tyg. przed planowaną prowokacją. Długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami (>6 mies.) u osób z dodatnią wcześniejszą odpowiedzią w teście prowokacji wziewnej z aspiryną lizynową może spowodować, że prowokacja doustna będzie ujemna [9, 15].

Prowokacja doustna z kwasem acetylosalicylowym

Test ten wprowadzono do praktyki klinicznej we wczesnych latach 70. XX w. Od wielu lat szeroko stosuje się go w diagnostyce nietolerancji ASA. Ostatnio był wielokrot-

nie modyfikowany. Nadal nie istnieje jeden ogólnie przyjęty schemat badania. Test polega na doustnym podaniu *placebo* w 1. dobie, a w następnych dniach ASA we wzrastających dawkach. Czas trwania testu zależy od zastosowanego protokołu oraz stopnia nadwrażliwości na ASA, który ocenia się na podstawie wywiadu chorobowego. Początkowo próby prowokacyjne prowadzono wg schematów 4-dniowych, później 3-dniowych [16].

Obecnie najczęściej stosowaną metodą prowokacji jest podawanie wzrastających w postępie geometrycznym dawek ASA (27, 44, 117, 312 mg) w odstępach 1,5–2 godz. aż do osiągnięcia kumulacyjnej dawki 500 mg. Uważa się, że największa dawka wystarcza do wywołania objawów nadwrażliwości na ASA [5, 17]. W przypadku podejrzenia astmy indukowanej ASA, w czasie prowokacji co 30 min wykonuje się badanie spirometryczne (pomiar FEV_1 – *forced expiratory volume*). Monitoruje się również objawy oskrzelowe (spazm oskrzelowy, skrócenie oddechu), objawy ze strony górnych dróg oddechowych (wodnisty wyciek z nosa, blokada nosa) oraz objawy typu rumienia czy świądu skóry [17].

Jeżeli pacjent w wywiadzie podaje ciężką reakcję po spożyciu ASA lub innych NLPZ, wówczas modyfikuje się dawkę, podając 10, 17, 44, 117, 312 mg. Jeżeli po dawce 312 mg nie obserwuje się reakcji charakterystycznej dla nadwrażliwości na ASA, to po 1,5–2 godz. podaje się 500 mg ASA. Wówczas dawka kumulacyjna wynosi 1000 mg [5]. Próbę prowokacyjną należy przerwać i uznać za dodatnią, gdy w przeprowadzonym badaniu spirometrycznym stwierdzi się spadek FEV_1 o więcej niż 20% w porównaniu z wartościami wyjściowymi. O dodatnim wyniku próby świadczy także wystąpienie objawów nadwrażliwości na ASA, takich jak wodnisty wyciek z nosa, blokada nosa (nawet jeśli nie obserwuje się spadku FEV_1) [5].

Zaletą prowokacji doustnej jest droga podania ASA, która odpowiada sposobowi przyjmowania leku przez pacjentów. Cechuje ją również wysoka czułość w porównaniu z innymi sposobami prowokacji, a także możliwość wykrywania nadwrażliwości na ASA ze strony potencjalnych narządów efektorowych, jakimi są górne i dolne drogi oddechowe, układ pokarmowy, skóra oraz układ krążenia [2, 17]. Metoda ta jest jednak obciążona największym ryzykiem wystąpienia gwałtownej, zagrażającej życiu reakcji. Do prowokacji doustnej stosuje się największe, w porównaniu z pozostałymi prowokacjami, dawki ASA. Dlatego zaleca się wykonywanie tych testów wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych.

Prowokacja wziewna z kwasem acetylosalicylowym

Test ten wprowadzili do praktyki klinicznej w 1977 r. Bianco i wsp. Znalazł zastosowanie w diagnostyce nietolerancji ASA oraz w przypadku podejrzenia astmy indukowanej tym preparatem. Polega na wziewnym podawaniu zwiększających się w postępie geometrycznym stężeń roztworu aspiryny lizynowej (ang. *lysine-aspirin* – lys-ASA)

za pomocą nebulizatora oraz równoczesnej ocenie FEV_1 . Lizynowa pochodna ASA (L-ASA) nie ma właściwości drażniących i jest dobrze rozpuszczalna w wodzie. Jej roztwór przygotowuje się bezpośrednio przed badaniem przez rozpuszczenie krystalicznej aspiryny lizynowej w 0,9-procentowym roztworze NaCl. Podczas próby co 10 min należy wykonywać pomiary spirometryczne (FEV_1). Próbę uznaje się za dodatnią, jeśli dochodzi do wystąpienia objawów klinicznych nadwrażliwości na ASA lub spadku FEV_1 >20% względem wartości wyjściowej. Jeżeli po 30 min od inhalacji spadek wartości FEV_1 wynosi między 15 a 20% w stosunku do wartości wyjściowej, należy poczekać 10 min i powtórzyć badanie spirometryczne. Lekarz nadzorujący badanie powinien podjąć decyzję dotyczącą podania kolejnej dawki lys-ASA. Uzależnia się to od stanu klinicznego pacjenta oraz jego wywiadu chorobowego. W przypadku informacji o ciężkim przebiegu astmy zaleca się ponowne podanie dawki wyjściowej lys-ASA [5, 17].

Podobnie jak w przypadku prowokacji doustnej, prowokacja wziewna powinna być poprzedzona podaniem *placebo*. Drogą wziewną podaje się roztwór lizyny lub glicyny o tej samej wartości pH i osmolarności co roztwór aspiryny lizynowej [5, 17].

W opracowanym przez Bochenek i wsp. [17] schemacie prowokacji wziewnej osiąga się dawkę kumulacyjną 182 mg, a więc znacznie mniejszą od stosowanej w teście prowokacji doustnej dawki 500 mg ASA [17]. Dlatego opisana powyżej próba niesie ze sobą zdecydowanie mniejsze ryzyko wystąpienia groźnych dla życia objawów nadwrażliwości, takich jak skurcz oskrzeli czy hipotensja z utratą przytomności.

Donosowa prowokacja z aspiryną lizynową

Test prowokacji donosowej z aspiryną lizynową został wprowadzony do diagnostyki w 1991 r. przez Patriarcę [18]. Od tego czasu nie jest jednak powszechnie stosowany w diagnostyce nietolerancji ASA.

Przed przystąpieniem do prowokacji pacjenta poddaje się badaniu laryngologicznemu (rynoskopia przednia) w celu wykluczenia przeciwwskazań do przeprowadzenia testu. Wśród nich wymienić należy całkowitą blokadę przynajmniej jednego przewodu nosowego spowodowaną m.in. występowaniem polipów, skrzywieniem przegrody nosowej lub alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Od wykonania prowokacji należy także odstąpić w przypadku zarejestrowania znacznej zmienności wyjściowych wartości przepływu nosowego (>40%) zmierzonych w badaniu rynomanometrycznym przed rozpoczęciem testu. Nie należy wykonywać testu prowokacji donosowej 8 tyg. przed zabiegiem operacyjnym w obrębie nosa. Przeciwwskazaniem jest również ciąża.

Przed prowokacją należy pamiętać o odpowiednio wczesnym odstawieniu leków, które mogłyby wpłynąć na wynik testu (leki β -adrenergiczne, doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy stosowane

ogólnie, wziewnie i donosowo, leki antyleukotrienowe) [5, 9, 17]. Przed przystąpieniem do testu pacjent przez ok. 30 min adaptuje się do warunków panujących w pomieszczeniu (temperatura, wilgotność, ciśnienie atmosferyczne). Należy także ocenić wyjściowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych, biorąc pod uwagę blokadę nosa, świąd nosa, gardła lub podniebienia, wyciek wodnistej wydzieliny z nosa, kichanie i łzawienie. Następnie 3-krotnie w 10-minutowych odstępach wykonuje się pomiar wdechowego i wydechowego przepływu w obu nozdrzach za pomocą rynomanometrii aktywnej. Prowokacji nie przeprowadza się w przypadku, gdy zmienność przepływu była >40% lub gdy przepływ wdechowy był <250 ml/s, przynajmniej w jednym z nozdrzy. Jeżeli w badaniu rynomanometrycznym nie wykazano istotnych odchyłań, do obu przewodów nosowych podaje się 80 µl 0,9-procentowego roztworu NaCl za pomocą mikropipety w okolicę małżowiny nosowej dolnej, a następnie 3-krotnie co 10 min ponownie wykonuje się badanie rynomanometryczne oraz obserwuje się ewentualne wystąpienie objawów klinicznych nadwrażliwości na ASA. Próbę należy zakończyć, gdy przynajmniej w jednym przewodzie nosowym zarejestruje się spadek średniej wartości przepływu o ponad 20% w stosunku do obliczonej wcześniej średniej wartości wyjściowej. Jeżeli badanie rynomanometryczne wypadnie pomyślnie, wówczas do obu przewodów nosowych podaje się 80 µl roztworu lys-ASA ponownie w okolicę małżowiny nosowej dolnej. Istotne jest, żeby roztwór lys-ASA przygotowywać zawsze w dniu wykonywania testu prowokacji donosowej. Rozpuszcza się krystaliczną lys-ASA w 0,9-procentowym roztworze NaCl, żeby otrzymać roztwór o stężeniu 180 mg/ml lys-ASA, który odpowiada 16 mg ASA.

Po podaniu donosowym lys-ASA ponownie określa się przepływ wdechowy i wydechowy w obu nozdrzach przez 120 min (w odstępach 10-minutowych), obserwując jednocześnie, czy towarzyszą temu objawy kliniczne.

Wynik testu uważa się za dodatni, jeżeli przynajmniej w jednym przewodzie nosowym spadek wartości przepływu był >40% w stosunku do obliczonej średniej wartości uzyskanej po podaniu roztworu NaCl o stężeniu 0,9%. Spadek musi utrzymywać się przynajmniej w 2 następujących po sobie pomiarach rynomanometrycznych, a towarzyszące objawy kliniczne przez co najmniej 30 min. Jeżeli odchylenia w badaniu rynomanometrycznym oraz objawy kliniczne pojawią się pod koniec badania, zaleca się przedłużenie testu o kolejne 60 min (ponownie co 10 min badanie rynomanometryczne oraz ocena objawów klinicznych) [5, 19].

Jak wynika z powyższych rozważań, prowokacja donosowa z lys-ASA jest metodą szybką, prostą i bezpieczną, a w zasadzie niedocenianą w diagnostyce nadwrażliwości na ASA. Test ten można wykonywać nawet u osób z niestabilną astmą, u których prowokacje doustna i wziewna z ASA nie mogą być przeprowadzone. Prowokacje donosowe mogą być przeprowadzone w warunkach ambulatoryjnych.

W badaniach przeprowadzonych przez Milewskiego i wsp. [19] wykazano, że czułość i swoistość prowokacji donosowych wynosi odpowiednio 78 i 95,6% po 2-godzinnej obserwacji oraz 89,1 i 95,7 po 3-godzinnej obserwacji. Test prowokacji donosowej z lys-ASA zaleca się obecnie jako metodę z wyboru przy podejrzeniu nadwrażliwości na ASA u pacjentów demonstrujących objawy tylko ze strony górnych dróg oddechowych. Metoda ta pozwala badać nie tylko nasilenie objawów klinicznych, ale także dzięki rynomanometrii aktywnej umożliwia obiektywny pomiar przepływu wdechowego i wydechowego, a co za tym idzie – także ocenę funkcji górnych dróg oddechowych po podaniu donosowym lys-ASA [1, 17]. Uważa się, że z uwagi na podobieństwo w budowie histologicznej między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi odpowiedź uzyskana w teście prowokacji donosowej powinna odpowiadać reakcji po prowokacjach doustnej i wziewnej. Dodatkowo prowokacja donosowa z lys-ASA jest metodą znacznie bezpieczniejszą niż prowokacja doustna czy wziewna, gdyż wymaga użycia znacznie mniejszych dawek ASA. Dawki ASA stosowane w teście prowokacji donosowej są 20 razy mniejsze niż w przypadku dawek podawanych w prowokacji wziewnej i aż 1000 razy mniejsze w porównaniu z dawkami przyjmowanymi podczas prowokacji doustnej. Uważa się jednak, że u pacjentów z podejrzeniem nadwrażliwości na ASA, u których test prowokacji donosowej z lys-ASA wypadł negatywnie, należy wykonać testy prowokacji doustnej i wziewnej z ASA, gdyż ujemny wynik testu prowokacji donosowej z ASA nie wyklucza nadwrażliwości na ten lek [17].

Częste występowanie astmy, nieżytów i polipów nosa oraz pokrzywki stwarza konieczność przeprowadzenia wstępnej diagnostyki nie tylko w warunkach oddziału (lecznictwa zamkniętego), ale także w trybie ambulatoryjnym. Służy temu odpowiednio ukierunkowany wywiad chorobowy oraz próby prowokacyjne. Jednak, jak wcześniej wspomniano, prowokacje doustna i dooskrzelowa są obarczone ryzykiem poważnych powikłań. Dlatego uważa się, że test prowokacji donosowej z lys-ASA jest bezpiecznym testem skryningowym w diagnostyce nietolerancji ASA zarówno przy podejrzeniu astmy indukowanej ASA, nieżytu i polipów nosa, jak i pokrzywki aspirynowej.

Modrzyński i wsp. [18] proponują przeprowadzanie testu prowokacji donosowej z ASA przynajmniej u chorych, u których występują wysokie poziomy eozynofilii nosowej oraz polipy i/lub astma. Autorzy podkreślają, żeby nie ustalać rozpoznania wyłącznie na obrazie klinicznym (nadwrażliwość na ASA), gdyż w przeprowadzonym przez nich badaniu dodatni wynik testu prowokacji donosowej w większości dotyczył chorych bez typowego wywiadu (16 spośród 19 badanych) [18].

Test prowokacji donosowej z ASA uważa się za prostą i bezpieczną metodę, która ułatwia wykrycie nadwrażliwości na NLPZ oraz pozwala zaplanować ewentualny sposób leczenia (np. leki antyleukotrienowe).

Piśmiennictwo

1. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cócerca C, Domínguez-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.
2. Semik A, Barczyk A, Pierzchała W. Próby prowokacyjne w diagnostyce nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy. *Wiad Lek* 2005; 58: 543-8.
3. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58: 1064-6.
4. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M, et al. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
5. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
6. Specjalski K, Chetmińska M. Rozpoznanie i leczenie astmy aspirynowej. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2006; 4: 381-5.
7. Małolepszy J (red.). *Choroby alergiczne i astma*. Volumes, Wrocław 1996.
8. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 771-5.
9. Melillo G, Balzano G, Bianco S, et al. Report of the INTERASMA Working Group on standardization of inhalation provocation tests in aspirin-induced asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001; 56: 899-911.
10. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21.
11. Rosińska A, Łopińska P, Karpisiewicz M, et al. Prawdopodobne przyczyny pokrzywki przewlekłej u chorych hospitalizowanych w Klinice Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu w latach 1997–2003. *Post Dermatol Alergol* 2004; 3: 128-35.
12. Silny W, Piotrowski M, Czarnecka-Operacz M. Wyniki badań diagnostycznych w pokrzywce przewlekłej. *Post Dermatol* 1992; 9: 231-38.
13. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WH. *Dermatologia*. Czelej, Lublin 2002; 407-32.
14. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy* 2003; 58: 1224-34.
15. Williams AN, Simon RA, Woessner KM, Stevenson DD. The relationship between historical aspirin-induced asthma and severity of asthma induced during oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 273-7.
16. Cormican LJ, Farooque S, Altmann DR, Lee TH. Improvements in an oral aspirin challenge protocol for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 717-22.
17. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 562-5.
18. Modrzyński M, Mazurek H, Zawisza E. Ocena przydatności testu donosowej prowokacji z aspiryną lizynową w diagnostyce przewlekłych eozynofilowych nieżytów nosa. *Otolaryngol Pol* 2006; 1: 25-31.
19. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6.