

Andrzej M. Fal¹, Anna Nowak²,
Marek Nowak²

Received: 15.05.2006

Accepted: 07.06.2006

Published: 30.06.2006

Współwystępowanie astmy, alergicznego nieżytu nosa i idiosynkrazji aspirynowej

Coincidence of asthma, allergic rhinitis and aspirin idiosyncrasy

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, AM we Wrocławiu

² SKN przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii, AM we Wrocławiu

Correspondence to: Andrzej M. Fal, ul. Traugutta 57/59, 50-417 Wrocław, tel.: 071 370 01 28

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Astma, alergiczny nieżyt nosa i nadwrażliwość na aspirynę stanowią coraz istotniejszy problem epidemiologiczny. W Polsce, pod kierunkiem Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu przeprowadzono badanie epidemiologiczne w 11 ośrodkach. Wynika z niego, że częstość występowania tych problemów klinicznych stale wzrasta. Obecnie na astmę choruje 5,4% populacji, na ANN – 8,5%, a nadwrażliwość na aspirynę dotyczy ok. 0,5% populacji. Inne doniesienia mówią o częstszym występowaniu nadwrażliwości na aspirynę u chorych z atopią. W związku z tak dużym rozpowszechnieniem schorzeń o podłożu alergicznym i szerokim zastosowaniem w leczeniu innych schorzeń kwasu acetylosalicylowego oraz innych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, problem częstości współwystępowania tych chorób wydaje się być istotny i jest przedmiotem niniejszej pracy. W analizie retrospektywnej zidentyfikowano wśród pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu w latach 1999-2003 grupę 1 557 chorych z co najmniej jednym z rozpoznań: astmą, alergicznego nieżytu nosa lub nadwrażliwości na aspirynę. Astmę zdiagnozowano u 1 015 pacjentów, alergiczny nieżyt nosa u 495, natomiast nadwrażliwość na aspirynę u 363 chorych, co stanowiło odpowiednio: 65%, 32% i 23% grupy. Współwystępowanie astmy i alergicznego nieżytu nosa stwierdzono u 255 pacjentów. Współwystępowanie którejś z powyższych chorób i idiosynkrazji aspirynowej zaobserwowano odpowiednio u 3 i 6% grupy. Wnioskujemy, że alergiczny nieżyt nosa i astma współwystępują z dużą częstością, co świadczy o wspólnym podłożu patogenetycznym tych chorób i potwierdza koncepcję *united airways disease*. Częstość występowania idiosynkrazji aspirynowej w grupie chorych z atopią jest 10-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną.

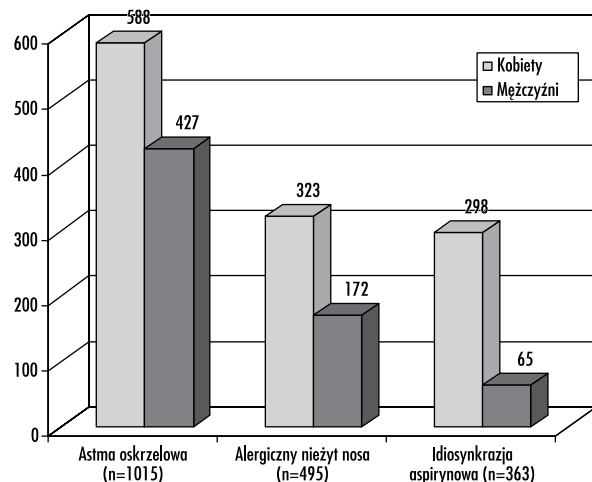
Słowa kluczowe: astma, alergiczny nieżyt nosa, idiosynkrazja aspirynowa, epidemiologia, współwystępowanie

Summary

Asthma, allergic rhinitis and idiosyncrasy to aspirin stand for an increasing epidemiologic. In Poland an epidemiological study has been carried out in 11 centres, showing the occurrence of asthma at 5.4% of general population, for allergic rhinitis and idiosyncrasy – 8.5% and 0.5%, respectively. Some publications suggest more often presentation of idiosyncrasy in atopic patients. Taking under consideration high and increasing occurrence of allergy and massive use of non-steroid anti inflammatory drugs, their coincidence is quite important and we decided to investigate it. In a retrospective analysis of patients diagnosed at the Department of Internal Medicine and Allergology, Wrocław Medical University, we determined a group of 1 557 patients suffering from at least of one of these conditions. Asthma has been recognized in 1 015 patients (65%), allergic rhinitis and aspirin idiosyncrasy in 495 (32%) and 363 (23%), respectively. Coincidence of asthma and allergic rhinitis has been reported in 255 patients, and coincidence of asthma or rhinitis and idiosyncrasy – in 3% and 6%, respectively. We conclude that asthma and allergic rhinitis coexist very frequently, confirming a mutual pathophysiologic background and the concept of united airways disease. Further, idiosyncrasy appears 10 times more often in allergic patients than in general population.

Key words: asthma, allergic rhinitis, aspirin idiosyncrasy, epidemiology, coexistence

Astma i alergiczny nieżyt nosa to schorzenia atopowe, u podstaw których leży zapalenie alergiczne jako przewlekły proces immunologiczny. Istnieje hipoteza określana w literaturze nazwą „jeden układ – jedna choroba” (*united airways disease*) stanowiąca o jednolitości schorzenia atopowego górnych i dolnych dróg oddechowych⁽¹⁻³⁾. Według tej hipotezy astma i alergiczny nieżyt nosa łączy podobna charakterystyka epidemiologiczna, anatomopatologiczna i patofizjologiczna. Potwierdzeniem tej koncepcji jest częste współwystępowanie schorzeń atopowych górnych i dolnych dróg oddechowych, sięgające w niektórych doniesieniach 80-90%⁽⁴⁾. Związek pomiędzy nadwrażliwością na aspirynę, astmą i polipami nosa po raz pierwszy opisał w swoim doniesieniu Widall w 1922 roku, używając określenia „triada aspirynowa”⁽⁵⁾. Kolejne badania, sugerujące między innymi nieimmunologiczny charakter reakcji nadwrażliwości na aspirynę, doprowadziły do wyodrębnienia zespołu klinicznego określanego mianem „astma indukowana aspiryną” (*aspirin induced asthma*, AIA)⁽⁶⁾. Zespół ten opisywany jest jako przewlekłe eozynofilowe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok, polipy nosa, nadwrażliwość na aspirynę i astma⁽⁷⁾. Zarówno astma, alergiczny nieżyt nosa (ANN), jak i nadwrażliwość na aspirynę stanowią istotny problem epidemiologiczny. Z badań przeprowadzonych w 11 ośrodkach w Polsce pod kierunkiem Kliniki Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu wynika, że astma występuje w populacji ogólnej z częstością 5,4%, a ANN – 8,5%⁽⁸⁾, natomiast częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę oszacowano na 0,3-0,6%⁽⁹⁾. Istnieją doniesienia na temat częstszego, w porównaniu z populacją ogólną, występowania nadwrażliwości na aspirynę u chorych z atopią⁽¹⁰⁾. W związku z tak dużym rozpowszechnieniem schorzeń o podłożu alergicznym i szerokim zastosowaniem w leczeniu innych schorzeń kwasu acetylosalicylowego, problem częstości współwystępowania tych chorób, stanowiący przedmiot naszej analizy, wydaje się być istotny.



Rys. 1. Rozpoznanie kliniczne w grupie badanej

MATERIAŁ I METODY

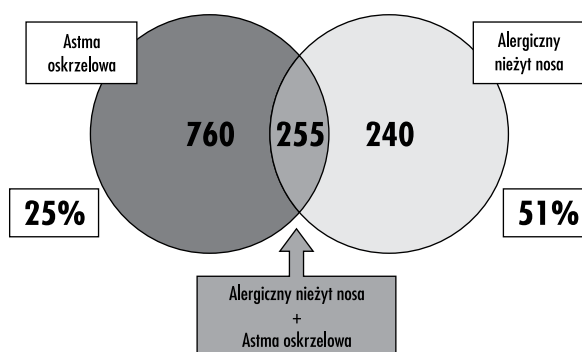
W przeprowadzonym badaniu dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu w latach 1999-2003. Badanie przeprowadzono w zgodzie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi zachowania poufności danych osobowych. Zidentyfikowano grupę 1 557 chorych z rozpoznaniem astmy, alergicznego nieżytu nosa oraz nadwrażliwości na aspirynę. Rozpoznanie zostało postawione na podstawie kryteriów GINA (Global Initiative for Asthma), ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) oraz AIANE (European Network on Aspirin-Induced Asthma).

WYNIKI

W badanej grupie astmę rozpoznano u 1 015 pacjentów, alergiczny nieżyt nosa u 495, natomiast nadwrażliwość na aspirynę u 363 hospitalizowanych, co w odniesieniu do badanej grupy stanowiło odpowiednio: 65%, 32%, 23% (rys. 1). Proporcje dotyczące płci M:K (liczba mężczyzn vs liczba kobiet) były w przypadku chorób o podłożu alergicznym zbliżone (astma M:K=1:1; ANN M:K=1:2), natomiast nadwrażliwość na aspirynę znacznie częściej występowała u kobiet (M:K=1:5).

Współwystępowanie astmy i alergicznego nieżytu nosa stwierdzono u 255 pacjentów, co w odniesieniu do grupy chorych na astmę stanowiło 25% (co czwarty pacjent z rozpoznaniem astmą wykazuje również objawy alergicznego nieżytu nosa). Natomiast w grupie chorych z alergicznym nieżytem nosa astma współistniała aż w 51% przypadków (rys. 2).

Oceniając częstość współwystępowania chorób atopowych i idiosynkrazji aspirynowej w grupie chorych na astmę, nietolerancję aspiryny stwierdzono u 30 pacjentów, co stanowiło 3% badanej grupy (rys. 3). Równoczesną diagnozę alergicznego nieżytu nosa i nadwrażliwości na aspirynę postawiono u 31 pacjentów, a zatem 6% pacjentów z ANN nieprawidłowo reagowało po przyjęciu aspiryny (rys. 4).



Rys. 2. Częstość współwystępowania ANN i astmy. Procenty wskazują, ile osób z danej grupy cierpiało jednocześnie na drugą chorobę

OMÓWIENIE

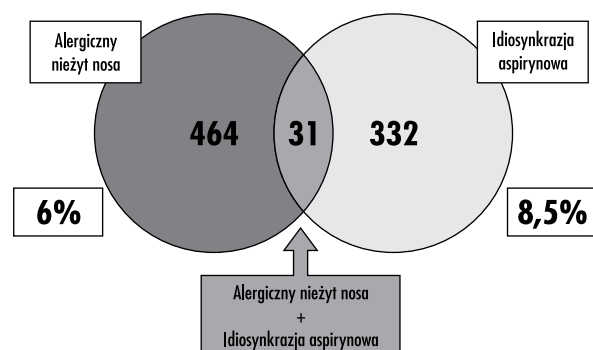
Częste współwystępowanie astmy i alergicznego nieżytu nosa jest potwierdzeniem hipotezy *united airways disease* mówiącej o jednolitości schorzeń alergicznych układu oddechowego. Dla podkreślenia związku pomiędzy tymi chorobami niektórzy badacze używają w literaturze określenia „alergiczne zapalenie nosa i oskrzeli”⁽¹¹⁾. Promowana koncepcja znalazła również potwierdzenie w przeprowadzonej przez nas analizie. Otrzymane wyniki są bowiem zgodne z licznymi badaniami na temat współzależności pomiędzy alergicznymi postaciami astmy i nieżytu nosa, według których częstość współwystępowania tych schorzeń zawiera się w przedziale od 6,8 aż do 95%⁽¹²⁻¹⁵⁾. Tak duża rozpiętość wynika prawdopodobnie z braku wystandaryzowanych kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniach epidemiologicznych. Częstość występowania nieżytu nosa jest dodatkowo zaniżana przez samych pacjentów, którzy objawy alergicznego nieżytu nosa przypisują okresowej infekcji wirusowej czy zapaleniu zatok. Wiele osób nie traktuje nieżytu nosa jako choroby, nie szuka pomocy lekarza i pomija objawy tego schorzenia w kwestionariuszach. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują również na dużą zmienność w zależności od regionu czy kraju, w którym są wykonywane. Według badań przeprowadzonych na terenie Chin tylko u 6,2% chorych na astmę zanotowano także objawy alergicznego nieżytu nosa⁽¹⁶⁾. W naszej analizie u 25% pacjentów z astmą rozpoznawano ANN. Dla porównania w analizach epidemiologicznych przeprowadzonych w USA współwystępowanie astmy i ANN oszacowano na 85-95%.

Związek pomiędzy alergicznymi schorzeniami górnych i dolnych dróg oddechowych potwierdzają również The Copenhagen Allergy Study⁽¹¹⁾. Prospektywne badania przeprowadzono w latach 1990-1998 na grupie 734 pacjentów (wszyscy pacjenci z rozpoznaną astmą wykazywali objawy ANN). W licznych badaniach wykazano dodatkowo, że alergiczny nieżyt nosa jest niezależnym czynnikiem

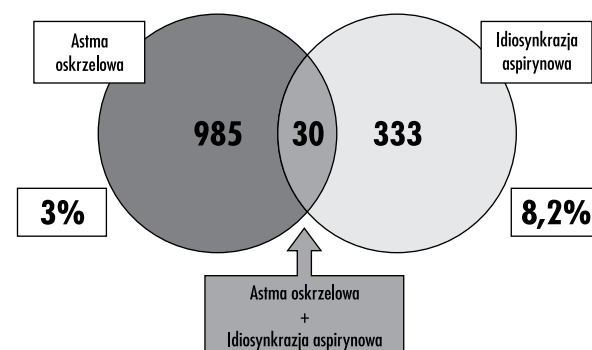
predyktoryjnym wystąpienia astmy i zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko jej rozwoju. Według The European Community Respiratory Health Survey astma występuje u 22,5% pacjentów z nieżytem nosa, a więc znacznie częściej niż w grupie kontrolnej, w której częstość ta wynosi tylko 4%⁽¹⁷⁾. W naszej analizie rozpoznano astmę u 50% pacjentów z ANN. W badaniach przeprowadzonych przez Settigrane’a i wsp. ryzyko wystąpienia astmy u pacjentów z ANN oszacowano na 10,5%, natomiast w kontrolnej grupie pacjentów bez objawów nieżytu nosa ryzyko to wynosiło 3,6%⁽¹⁸⁾. Badania Tuscon wykazały dodatkowo, że astma rozwijała się znacznie częściej u pacjentów z cięższą postacią alergicznego nieżytu nosa⁽¹²⁾. Według nas nieco częstsze współistnienie astmy i ANN w naszym badaniu w stosunku do badań ankietowych przeprowadzanych w warunkach ambulatoryjnych wynika z faktu, że grupa badana obejmowała tylko pacjentów z astmą wymagającą hospitalizacji. Jednakże wniosek, że cięższe postaci astmy częściej współistnieją z klinicznie jawnym ANN nie wypływa z tego badania bezpośrednio i wymaga dalszych analiz na swoje poparcie.

Wyniki przedstawionych badań potwierdzają słuszność zaleceń zawartych w raporcie ARIA, zgodnie z którymi chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa należy diagnozować w kierunku astmy, a chorych z rozpoznaną astmą w kierunku alergicznego nieżytu nosa. W celu osiągnięcia największej skuteczności i bezpieczeństwa terapii najlepiej stosować skojarzone leczenie chorób górnych i dolnych dróg oddechowych, w szczególności leczenie przeciwzapalne skojarzeniem kortykosteroidów miejscowych i leków blokujących receptor leukotrienów cysteinylowych.

Wiadomo, że ekspozycja na aspirynę i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) może doprowadzić do rozwoju zespołu klinicznego określanego mianem „astma indukowana aspiryną”⁽¹⁹⁾. Obecnie najbardziej uznaną teorią powstawania astmy aspirynowej jest teoria cyklooksygenazowa. Jej istotą jest istnienie upośledzenia aktyw-



Rys. 3. Częstość współwystępowania idiosynkrazji aspirynowej i astmy. Procenty wskazują, ile osób z danej grupy cierpiało jednocześnie na drugą chorobę



Rys. 4. Częstość współwystępowania ANN i idiosynkrazji aspirynowej. Procenty wskazują, ile osób z danej grupy cierpiało jednocześnie na drugą chorobę

ności enzymu cyklooksygenazy (COX), co doprowadza do zaburzeń w szlaku przemian kwasu arachidonowego⁽²⁰⁾. Zablokowanie syntezy prostaglandyn powoduje uaktywnienie alternatywnego szlaku przemian kwasu arachidonowego prowadzącego do nadmiernego powstawania leukotrienów cysteinylowych (Cys-LTs) odpowiedzialnych m.in. za objawy kliniczne nadwrażliwości na aspirynę. U chorych na astmę aspirynową stwierdza się zwiększoną produkcję Cys-LTs w porównaniu z chorymi na astmę dobrze tolerującymi aspirynę oraz osobami zdrowymi^(21,22). Na szlaku syntezy Cys-LTs główną rolę odgrywają takie enzymy, jak 5-lipooksygenaza i syntaza leukotrienu C₄. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję syntazy LTC₄ w biopsjach z błony śluzowej oskrzeli u chorych na astmę indukowaną aspiryną⁽²³⁾.

Większa częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę u chorych z atopią w porównaniu z populacją ogólną jest od dawna przedmiotem licznych badań i analiz. Według danych dostępnych w literaturze częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę w populacji chorych na astmę wynosi od 3 do 5%⁽²⁴⁾, częstość ta jest zatem, podobnie jak w przypadku naszej analizy, w przybliżeniu 10-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną. Zależność tę potwierdza wiele badań z randomizacją przeprowadzonych między innymi w Polsce, w przebiegu których częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę w populacji ogólnej wynosiła 0,6%, a w populacji chorych na astmę 4,5%⁽²⁵⁾. Podobnie w badaniach przeprowadzonych w Finlandii rozpowszechnienie nietolerancji aspiryny było znacznie większe wśród pacjentów z rozpoznaną astmą w porównaniu z grupą kontrolną (8,8 vs 0,8%)⁽⁹⁾. W opublikowanym przez Vally'ego i wsp. doniesieniu australijskim wykazano zbliżoną zależność, nieprawidłowe reakcje po przyjęciu aspiryny występowały u 10-11% astmatyków i tylko u 2,5% osób w grupie kontrolnej⁽²⁶⁾. Związek pomiędzy nadwrażliwością na aspirynę i chorobami atopowymi potwierdzają badania dotyczące współwystępowania tej nieprawidłowej reakcji na leki i alergicznego nieżytu nosa. Częstość występowania nietolerancji aspiryny w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wynosiła 6,18%, co jest wartością znacznie wyższą w porównaniu z populacją ogólną⁽²⁷⁾. Podobną zależność obserwowali w swoim badaniu Hedman i wsp., oceniając częstość nadwrażliwości na aspirynę u chorych z nieżytem nosa na 2,6%, w grupie kontrolnej częstość tej reakcji wynosiła, tak jak w populacji ogólnej, 0,3%⁽⁹⁾. Przedstawione wyniki badań znajdują również odzwierciedlenie w naszej analizie. Większa częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę w grupie chorych z atopią stanowi potwierdzenie hipotezy, według której atopia może być jednym z czynników ryzyka wystąpienia nieprawidłowej reakcji na leki, jaką jest astma indukowana aspiryną (AIA)⁽²⁸⁾.

Według dostępnych danych atopia rozpoznawana na podstawie objawów klinicznych i markerów immunologicznych występuje u około jednej trzeciej pacjentów

z AIA. W badaniach nad częstością atopii w grupie pacjentów z nadwrażliwością na NLPZ kliniczne objawy chorób atopowych rozpoznano u 21,8% pacjentów z AIA i tylko w 8% przypadków w grupie kontrolnej. Podobnie statystycznie częściej stwierdzano dodatnie testy skórne u pacjentów z AIA⁽²⁹⁾. Kalyoncu i wsp. wykazali znacznie wyższy poziom IgE we krwi u chorych na astmę z rozpoznaną nietolerancją aspiryny w porównaniu z chorymi na astmę dobrze tolerującymi NLPZ⁽³⁰⁾. Cechą charakterystyczną astmy indukowanej aspiryną jest bardziej nasilone, przewlekłe eozynofilowe zapalenie. Podwyższoną liczbę eozynofiliów stwierdza się zarówno we krwi, wydzielinie z nosa i oskrzeli, jak i w biopsjach z drzewa oskrzelowego pacjentów z AIA⁽²³⁾. W drogach oddechowych tych chorych wykazano także znacznie wyższą ekspresję IL-5, regulatorowej cytokiny odpowiedzialnej za rekrutację, aktywację, dojrzewanie i przeżycie eozynofiliów odgrywających główną rolę w leżącym u podstaw astmy zapaleniu alergicznym⁽³¹⁾. Z badań przeprowadzonych na podstawie materiału biopsyjnego pochodzącego z dróg oddechowych wynika, że eozynofile są głównymi komórkami zawierającymi syntazę leukotrienu C₄, podstawowy enzym na szlaku powstawania leukotrienów cysteinylowych. Wydaje się zatem, że zarówno wzrost liczby eozynofiliów, jak i zwiększona ekspresja syntazy LTC₄ odgrywają ważną rolę w patogenezie AIA. Częstsze współwystępowanie astmy i nadwrażliwości na aspirynę może być związane m.in. z lokalizacją genu syntazy LTC₄ na ramieniu q chromosomu 5, w miejscu gdzie zlokalizowane są również geny dla IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, cytokin biorących bezpośredni udział w patogenezie astmy⁽³²⁾.

WNIOSKI

Alergiczny nieżyt nosa i astma współwystępują z dużą częstością, co świadczy o wspólnym podłożu patogenetycznym tych chorób i potwierdza koncepcję „jeden układ – jedna choroba”.

Częstość występowania nadwrażliwości na aspirynę w grupie chorych z atopią jest 10-krotnie większa w porównaniu z populacją ogólną, z czego wynika konieczność zwrócenia szczególnej uwagi na dane z wywiadu, zwłaszcza przy kwalifikacji do próby prowokacyjnej z aspiryną u tych chorych.

Płeć żeńska i obecność atopii zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia nadwrażliwości na aspirynę.

PIŚMIENICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Corren J.: The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: S352-S356.
2. Grossman J.: One airway, one disease. *Chest* 1997; 111 (supl. 2): 11S-16S.
3. Vignola A.M., Chanez P., Godard P., Bousquet J.: Relationship between rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53: 833-839.

4. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P., Bousquet J.: Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (supl. 5): S201-S205.
5. Widal M.F., Abrani P., Lermoyez J.: *Anaphilaxie et idiosyncrasie.* Press Med. 1922; 30: 189-192.
6. Samter M., Beers R.F.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann. Int. Med.* 1968; 68: 975-983.
7. Szczeklik A., Stevenson D.D.: Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 913-921.
8. Małolepszy J., Liebhard J., Wojtyński B. i wsp.: Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunol.* 2000; 5 (supl. 2): 163-169.
9. Hedman J., Kaprio J., Poussa T., Nieminen M.M.: Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in population-based study. *Int. J. Epidemiol.* 1999; 28: 717-722.
10. Babu K.S., Salvi S.S.: Aspirin and asthma. *Chest* 2000; 118: 1470-1476.
11. Simons F.E.: Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 534-540.
12. Guerra S., Sherrill D.L., Martinez F.D., Barbee R.A.: Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 419-425.
13. Horowitz E.: Asthma and rhinosinusitis prevalence in Baltimore city public housing complex. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107: S280.
14. Kapsali T., Horowitz E., Togias A.: Rhinitis in ubiquitous in allergic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: S138.
15. Linneberg A., Henrik-Nielsen N., Frolund L. i wsp.: The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study.* *Allergy* 2002; 57: 1048-1052.
16. Celedon J.C., Palmer L.J., Weiss S.T. i wsp.: Asthma, rhinitis, and skin test reactivity to aeroallergens in families of asthmatic subjects in Anqing, China. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1108-1112.
17. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. i wsp.: 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: 301-304.
18. Settipane R., Hagy G., Settipane G.: Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc.* 1994; 15: 21-25.
19. Stevenson D.D., Sanchez-Borges M., Szczeklik A.: Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 177-180.
20. Szczeklik A.: The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 1990; 3: 588-593.
21. Kumlin M., Dahlen B., Björck T. i wsp.: Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-thromboxane B₂ in response to provocations with allergen aspirin, leukotriene D₄ and histamine in asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 96-101.
22. Nizankowska E., Bestyńska-Krypel A., Cmiel A., Szczeklik A.: Oral and bronchial provocation test with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 863-869.
23. Cowburn A.S., Sladek K., Soja J. i wsp.: Overexpression of leukotriene C₄ synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 834-846.
24. Szczeklik A., Stevenson D.D.: Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 913-921.
25. Kasper L., Sladek K., Duplaga M. i wsp.: Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003; 58: 1064-1066.
26. Vally H., Taylor M.L., Thomson P.J.: The prevalence of aspirin-intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57: 569-574.
27. Schapowal A.G., Simon H.U., Schmitz-Schumann M.: Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngolog. Belg.* 1995; 49: 235-250.
28. Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M.: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 16: 432-436.
29. Bochenek G., Nizankowska E., Szczeklik A.: The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51: 16-23.
30. Kalyoncu A.F., Karakaya G., Sahin A.A., Baris Y.I.: Occurrence of allergic conditions in asthmatic with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428-435.
31. Sousa 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 airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1384-1389.
32. Penrose J.F., Spector J., Baldasaro M. i wsp.: Molecular cloning of gene for human leukotriene C₄ synthase: organization, nucleotide sequence, and chromosomal localization to 5q35. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 11356-11361.