

Analiza wpływu astmy oskrzelowej i nadwrażliwości na aspirynę na przebieg kliniczny przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa

Analysis of the impact of bronchial asthma and hypersensitivity to aspirin on the clinical course of chronic sinusitis with nasal polyps

Wkład autorów:

A – Projekt badań
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Analiza literatury
G – Zbieranie funduszy

Marta Podwysocka^{1BDEF}, Katarzyna Dąbrowska^{1BDF}, Wojciech Fendler^{2CD}, Konrad Pagacz^{2,3C}, Wioletta Pietruszewska^{1ABDEFG}

¹Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej, I Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;

Kierownik: dr hab. n. med. prof. nadzw. Wioletta Pietruszewska

²Zakład Biostatystyki i Medycyny Translacyjnej, I Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi;

Kierownik: dr hab. n. med. prof. nadzw. Wojciech Fendler

³Studium Medycyny Molekularnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; Kierownik: prof. dr hab. Bożena Kamińska-Kaczmarek

Article history: Received: 29.09.2019 Accepted: 08.10.2019 Published: 24.10.2019

STRESZCZENIE:

Wprowadzenie: Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), pomimo rozwoju immunologii, mikrobiologii i genetyki, nadal nie ma dostatecznie poznanej etiopatogenezy. W ostatnich latach liczba zachorowań na PZZP bez i z polipami nosa systematycznie wzrasta. Współwystępowanie PZZPzPN, astmy oskrzelowej i nietolerancji aspiryny (triada aspirynowa) stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy, zwiększając predyspozycję indywidualnego chorego do nawrotów choroby.

Cel: Celem pracy było porównanie ciężkości przebiegu PZZPzPN u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu w zależności od współistnienia AO i/lub NA. Badania przeprowadzono w grupie 204 pacjentów operowanych z powodu PZZPzPN w latach 2009–2013 z 5-letnim okresem obserwacji.

Wyniki: Wykazano większe nasilenie zmian polipowatych w badaniu endoskopowym wśród osób z triadą aspirynową ($p = 0,0005$), z PZZPzPN i astmą oskrzelową ($p = 0,0030$) oraz w TK zatok przynosowych według punktowej skali Lund-Mackay (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0009$). Jednocześnie zauważono bardziej dokuczliwe nasilenie dolegliwości związanych z PZZPzPN w skali VAS przed zabiegiem operacyjnym wśród pacjentów z towarzyszącą astmą oskrzelową ($p = 0,0126$) oraz upacjentów z triadą aspirynową ($p = 0,0390$) w porównaniu do pozostałych badanych z PZZPzPN. Podobnie, wykazano większe nasilenie dolegliwości w okresie 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym w tych grupach chorych (triada aspirynowa: $p < 0,0001$, PZZPzPN oraz AO: $p = 0,0174$). Dodatkowo osoby z triadą aspirynową były statystycznie częściej poddawane zabiegom operacyjnym w przeszłości ($p = 0,001$), co wskazuje na dużą nawrotowość procesu zapalnego i częste nieustępowanie zmian polipowatych pomimo właściwego leczenia zachowawczego. Nie wykazano podobnych różnic dla pacjentów z PZZPzPN i izolowaną nadwrażliwością na aspirynę (bez towarzyszącej astmy oskrzelowej).

Wnioski: Alergia na alergen wziewny i nadwrażliwość na aspirynę to czynniki istotnie pogarszające przebieg PZZPzPN. Wskazane byłoby rozważanie, mimo braku wywiadu w kierunku nietolerancji aspiryny, wykonania prowokacji aspirynowej u chorych ze szczególnie ciężkim przebiegiem PZZPzPN, zwłaszcza z towarzyszącą astmą oskrzelową. Zasadne wydaje się także przeprowadzenie takiego testu u każdego pacjenta z nowo rozpoznany PZZPzPN i astmą oskrzelową, aby móc odpowiednio zaplanować dalsze leczenie w tej grupie osób z włączeniem terapii biologicznej.

SŁOWA KLUCZOWE: astma oskrzelowa, leczenie, nadwrażliwość na aspirynę, przebieg kliniczny, przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa

ABSTRACT:

Introduction: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) is a disease with still not enough known pathogenesis despite the development of genetics, immunological and microbiological research. The number of patients with CRS has been constantly growing. The coexistence of CRS, bronchial asthma and aspirin intolerance (aspirin triad) is an adverse prognostic factor with higher risk of recurrences.

Aim: The aim of study was to compare the severity of CRSwNP depending of coexistence of bronchial asthma and/or aspirin intolerance. The research was performed in the group of 204 patients operated 2009–2013 with 5 years follow-up.

Results: Higher nasal polyps growth in groups of patients with aspirin triad and CRSwNP and bronchial asthma in endoscopic examination ($p = 0,0005$ and $p = 0,0030$ respectively) and CT-scan according to Lund-Mackay point scale ($p < 0,0001$ and $p = 0,0009$) was showed. Also, these patients presented increased severity of nasal symptoms before surgical treatment according to VAS scale ($p = 0,0126$ for CRSwNP with bronchial asthma; $p = 0,0390$ for aspirin triad). Similarly, 6 months after surgery the same groups of patients presented higher severity of the disease symptoms ($p < 0,0001$ for aspirin triad' patients; $p = 0,0174$ for CRSwNP and bronchial asthma' patients). Patients with aspirin triad had also statistically more surgeries in past ($p = 0,001$), what proves that recurrences in this group are very likely to be observed in spite of the use of proper conservative treatment. No such differences have been shown in the group of patients with CRSwNP and isolated aspirin intolerance (without bronchial asthma).

Conclusion: Allergy to inhaled allergens, hypersensitivity to aspirin are factors significantly worsening the course of CRSwNP. It would be advisable to consider, despite a lack of history of aspirin intolerance, a hypersensitivity to aspirin test in patients with particularly severe CRSwNP, especially those associated with bronchial asthma. It also seems reasonable to carry out such a test on every patient with newly diagnosed CRSwNP and bronchial asthma in order to be able to plan further treatment in this group of patients accordingly including biological treatment with antimonoclonal therapy against interleukin 4, 5 or 13.

KEYWORDS:

bronchial asthma, chronic sinusitis with nasal polyps, clinical course, hypersensitivity to aspirin, treatment

WYKAZ SKRÓTÓW

AERD – choroba układu oddechowego zaostrzana przez aspirynę

AIA – astma z nadwrażliwością na aspirynę

AIANE – Europejska Sieć Astmy Aspirynowej

AO – astma oskrzelowa

EPOS – Europejskie wytyczne na temat zapalenia nosa i zatok przynosowych oraz polipów nosa

FESS – funkcjonalna operacja endoskopowa nosa i zatok

NA – nietolerancja aspiryny

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

PN – polipy nosa

PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych

PZZPzPN – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa

TENOR – amerykańskie badanie *The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens*

TK – tomografia komputerowa

VAS – wizualna skala analogowa

WPROWADZENIE

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), pomimo rozwoju immunologii, mikrobiologii i genetyki, nadal nie ma dostatecznie poznanej etiopatogenezy. Definiowane jest jako występowanie objawów, takich jak: upośledzenie drożności nosa, nadmierna produkcja wydzieliny spływającej po tylnej ścianie gardła, często w połączeniu z bólem w rucie zatok, uczuciu rozpięcia twarzy i/lub osłabieniem węchu, trwające powyżej 12 tygodni [1].

W ostatnich latach liczba zachorowań na PZZP bez i z polipami nosa systematycznie wzrasta [1]. Liczba osób cierpiących z ich

powodu w Europie wynosi średnio 10,9% [2]. W Polsce częstość występowania PZZP to 12% [3]. Pomimo wielu badań patomechanizm powstawania PZZPzPN nie został do tej pory poznany. Zgodnie z hipotezą wieloczynnikowej patogenezy polipów nosa wg Bernsteina, w rozwoju polipów nosa znaczenie ma zaburzenie funkcji komórek nabłonka i eozynofilowe zapalenie błony śluzowej [4]. Zaburzenie funkcji błony śluzowej nosa następuje na skutek działania czynników uszkodzających, takich jak: bakterie, w tym obecność biofilmu bakteryjnego, wirusy, alergeny, substancje toksyczne, czy hipoksja, wynikająca m.in. z mechanicznych przeszkód w przepływie powietrza (np.: skrzywienie przegrody nosa, małżowina puszkowa) [5].

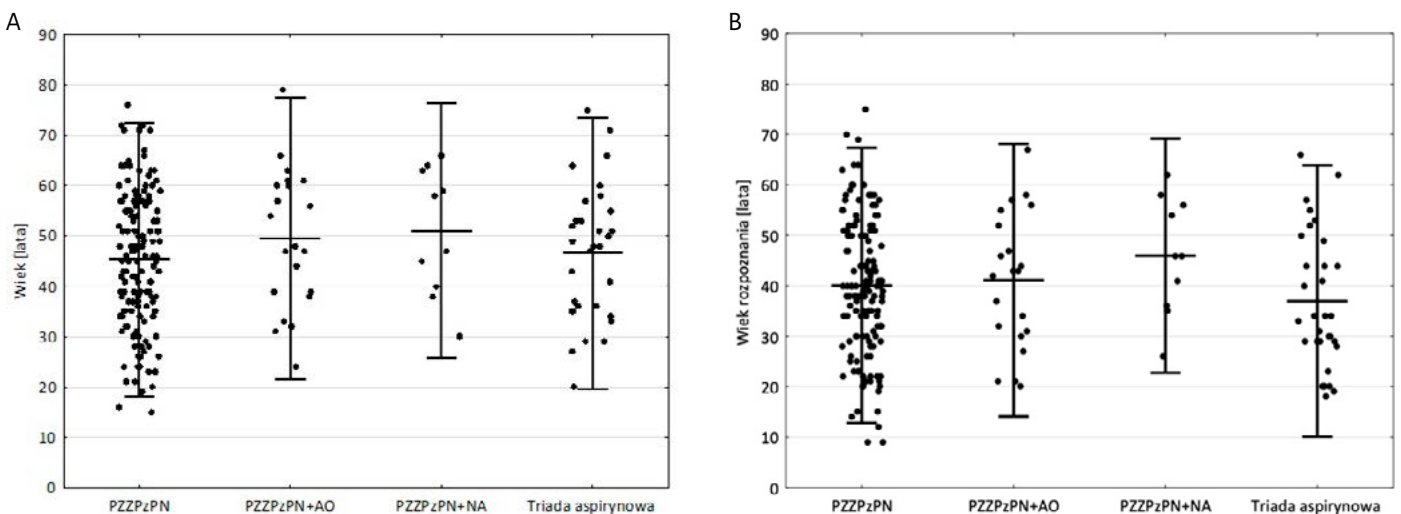
Pomimo stosowania zaawansowanych technik chirurgicznych i uzupełniającej długotrwałej farmakoterapii, nawroty PZZPzPN nosa występują z różną i trudną do prognozowania u indywidualnego chorego częstotliwością. Szacuje się, że nawet 30% pacjentów z PZZPzPN choruje na astmę oskrzelową, natomiast u 15–25% chorych współistnieje NA i nietolerancja innych NLPZ [6]. Nadwrażliwość ta, zwana chorobą układu oddechowego zaostrzaną przez niesterydowe leki przeciwzapalne, związana jest z reakcją zapalną typu 2 i sprzyja częstszym nawrotom choroby. Do tej pory nie jest znany dokładny patomechanizm jej rozwoju, co powoduje trudności diagnostyczne i zawęża możliwości farmakologicznej interwencji. Współwystępowanie PZZPzPN, astmy oskrzelowej oraz nietolerancji aspiryny określa się triadą aspirynową, co stanowi zazwyczaj niekorzystny czynnik rokowniczy, zwiększając predyspozycję indywidualnego chorego do nawrotów choroby.

CEL

Celem pracy było porównanie ciężkości przebiegu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa u pacjentów poddanych leczeniu operacyjnemu w zależności od AO i/lub NA.

Tab. I. Charakterystyka kliniczna grupy badanej pacjentów z PZZPzPN (N = 204) w podziale na cztery podgrupy: (1) bez współistniejących AO i NA, (2) z AO, (3) z NA, (4) z triadą aspirynową (PZZPzPN + AO + NA) [AO – astma oskrzelowa; NA – nietolerancja aspiryny; triada aspirynowa: PZZPzPN + AO + NA; FESS – funkcjonalna operacja endoskopowa nosa i zatok]. Wiek w czasie operacji, wiek zachorowania, wynik punktowy wg skali VAS przed oraz 6 miesięcy po operacji podane jako średnia $\pm$ odchylenie standardowe; zaawansowanie polipów w endoskopii oraz w TK podane punktach jako mediana i rozstęp kwartylny.

ZMIENNA	WSZYSCY CHOROZY (N = 204)	PZZPzPN BEZ AO I NA (N = 142)	PZZPzPN + AO (N = 21)	PZZPzPN + NA (N = 10)	TRIADA ASPIRYNOWA (N = 31)	P
Kobiety N (%)	84 (41,18)	53 (37,32)	11 (52,38)	4 (40)	16 (51,61)	
Mężczyźni N (%)	120 (58,82)	89 (63,68)	10 (47,62)	6 (60,0)	15 (48,39)	
Wiek (lata)	46,22 $\pm$ 13,59	45,33 $\pm$ 13,63	49,48 $\pm$ 13,96	51,00 $\pm$ 12,62	46,55 $\pm$ 13,45	<0,3835
Wiek pierwszego rozpoznania choroby (lata)	39,99 $\pm$ 13,52	40,06 $\pm$ 13,63	41,10 $\pm$ 13,50	46,00 $\pm$ 11,60	37,00 $\pm$ 13,44	<0,3054
Skala VAS przed FESS (pkt)	7 (6–9)	8 (6–8)	8 (7–10)	8 (7–9)	8 (7–9)	0,0032
Skala VAS po FESS (pkt)	1 (0–2)	1,00 (0,00–2,00)	2,00 (1,00–3,00)	1,00 (1,00–2,00)	3 (2–3)	<0,0001
Zaawansowanie PZZPzPN w endoskopii (pkt)	3 (2–4)	3 (1–4)	4 (4–5)	3 (0–5)	4 (4–5)	<0,0001
Zaawansowanie PZZPzPN w TK (pkt)	16 (10–20)	22 (16–23)	20 (16–24)	16 (10–22)	14 (8–18)	<0,0001



Ryc. 1. Wiek pacjentów z PZZPzPN w podziale na cztery grupy w zależności od współistnienia nadwrażliwości na aspirynę i/lub astmę oskrzelową: a. przed bieżącą operacją FESS; b. w czasie rozpoznania choroby (średnia $\pm$ dwa odchylenia standardowe).

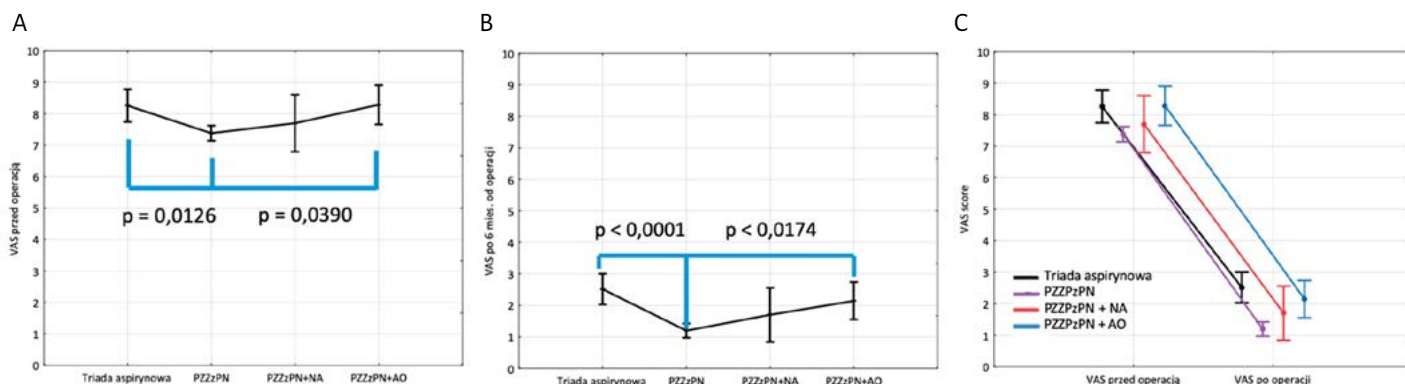
MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w grupie 204 pacjentów operowanych z powodu PZZPzPN w latach 2009–2013 w Klinice Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wśród nich były 84 kobiety (41,18%) i 120 mężczyzn (58,82%). Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań (RNN/187/13/KE). Do grupy badanej włączano pacjentów: pełnoletnich, bez przeciwwskazań do wykonania zabiegu operacyjnego, bez chorób nowotworowych oraz zaburzeń immunologicznych w wywiadzie. Wyodrębniono cztery podgrupy chorych z PZZPzPN: (1) bez współistniejących AO i NA, (2) z AO, (3) z NA, (4) z triadą aspirynową (PZZPzPN + AO + NA). Podgrupę pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę wyodrębniono na podstawie dodatniego wyniku próby prowokacyjnej z aspiryną, którą potwierdzono łącznie u 41 chorych z grupy 204 osób operowanych z powodu PZZPzPN, co stanowiło 20,01% osób w grupie badanej. Ponad jedną czwartą pacjentów stanowili chorzy z rozpoznaną astmą oskrzelową (52 osoby; 25,49%). Wśród nich nadwrażliwość na aspirynę wystę-

powała u 31 osób (15,20% grupy badanej). Większość pacjentów z nadwrażliwością na aspirynę (75,61%) prezentowała zatem wszystkie objawy triady aspirynowej. Wśród 31 osób z triadą aspirynową było 16 kobiet (51,61%) i 15 mężczyzn (48,39%). Charakterystykę grupy badanej przedstawiono w Tab. I.

Do oceny nasilenia objawów PZZP przed i po zabiegu endoskopowym zastosowano VAS. Chorzy w grupie badanej oceniali nasilenie objawów PZZPzPN przed zabiegiem endoskopowym i 6 miesięcy po jego wykonaniu. W okresie pooperacyjnym pozostawali oni pod opieką laryngologiczną i przyjmowali donosowe glikokortykosteroidy. Wyrażenie nasilenia dolegliwości na osi liczbowej długości 10 cm zamieniono na wartości numeryczne, pozwalające porównać nasilenia dolegliwości przed i po zabiegu u poszczególnych chorych. Podzielono PZZPzPN zgodnie z wynikami skali VAS na: lekkie (0–3 pkt), umiarkowane (4–7 pkt) i ciężkie (8–10 pkt) [1].

Po zebraniu wywiadu przeprowadzono u pacjentów pełne badanie laryngologiczne, uzupełnione badaniem endoskopowym



Ryc. 2. Nasilenie dolegliwości w przebiegu PZZPzPN oceniane według VAS: a. przed operacją; b. 6 miesięcy po FESS; c. przed i 6 miesięcy po operacji w poszczególnych grupach chorych łącznie.

z użyciem optyki zero stopni, po obkurczeniu błony śluzowej nosa. Oceniono nasilenie zmian polipowatych, gdzie:

- stopień „0” oznacza brak polipów nosa,
- stopień „1” – polipy obecne pod małżowiną nosową środkową,
- stopień „2” – polipy poniżej małżowiny nosowej środkowej,
- stopień „3” – polipy wypełniające przewód nosowy wspólny.

Do oceny zaawansowania zmian zapalnych w zatokach przynosowych na podstawie wyniku badania TK zastosowano system punktowej oceny według Lund-Mackay (1997), zgodny z zaleceniami konsensusu EPOS 2012 [1]. Zajęcie poszczególnych zatok było oceniane w skali od 0 do 2 punktów („0” – brak zmian zapalnych w obrębie ocenianej zatoki, „1” – częściowe zacienienie zatoki, „2” – całkowite zacienienie zatoki). Do punktów wyliczonych dla każdej z zatok osobno dodawano punkty zależne od drożności kompleksu ujściowo-przewodowego („0” – drożny, „2” – niedrożny), odpowiednio po stronie prawej lub lewej. Maksymalna liczba punktów możliwych do uzyskania przy największym nasileniu zmian zapalnych w obrębie wszystkich zatok przynosowych i obustronnie niedrożnych kompleksach ujściowo-przewodowych wynosiła 24 punkty. Określono stopień zaawansowania polipów nosa jako: lekki (0–7 pkt), średni (8–15 pkt) lub ciężki (16–24 pkt).

Ocenę statystyczną zmiennych przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej, mediany, wartości minimalnej, maksymalnej oraz odchylenia standardowego. W celu oceny normalności rozkładu zmiennych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Porównanie międzygrupowe dla zmiennych niezależnych wykonano przy pomocy testu U Manna-Whitneya. Do porównania zmiennych zależnych wybrano test Wilcozona. Porównań między grupami badanymi odnośnie wieku pacjentów w czasie włączenia do badania, wieku rozpoznania choroby, oceny uciążliwości choroby dla pacjenta wg wizualnej skali analogowej przed oraz 6 miesięcy po operacji pomiędzy grupami wykonano przy użyciu testu ANOVA. Do testowania post-hoc użyto testu Tukeya. Ze względu na rozkład zmiennych inny od normalnego stopień rozległości zmian w endoskopii nosa oraz w TK porównano między grupami z zastosowaniem testu Kruskala-Wallisa. Wykorzystano test Dunna w testach post-hoc. Analizy subiektywnej oceny nasilenia objawów PZZPzPN przed i po zabiegu endoskopowym przy użyciu skali

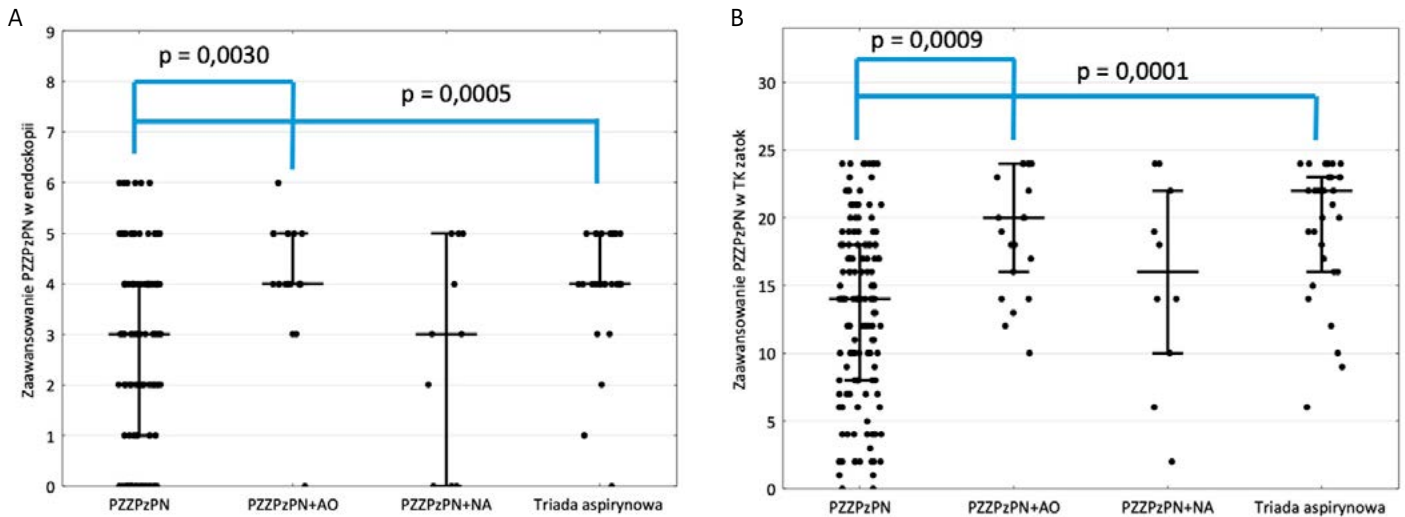
VAS dla całej grupy badanej dokonano przy użyciu Testu Wilcozona. Interakcję pomiędzy grupami a wynikami wg skali VAS przed i po operacji przedstawiono graficznie za pomocą uogólnionego modelu liniowego. Celem przeanalizowania dotychczasowych operacji usunięcia zmian polipowatych w poszczególnych grupach pacjentów, do analizy statystycznej użyto dokładnego testu Fishera (rozszerzenie Freemana-Haltona). Obliczenia wykonano przy użyciu oprogramowania Statistica 12 (StatSoft, Stany Zjednoczone). Próg istotności statystycznej ustalono na poziomie 0,05.

WYNIKI

Porównując średni wiek pacjentów w chwili badania przed planowaną operacją endoskopową nosa i zatok przynosowych, nie zauważono istotnych różnic w poszczególnych grupach (Ryc. 1a.).

Na podstawie dokładnego wywiadu uzyskano dane o wieku pacjentów, w którym rozpoznano u nich PZZPzPN. Nie wykazano istotnych różnic w wieku chorych w chwili rozpoznania PZZPzPN, jednak zauważalnie najniższy wiek w momencie potwierdzenia choroby wykazano u tych z triadą aspirynową (Ryc. 1b.).

Analiza subiektywnej oceny nasilenia objawów PZZP przed i po zabiegu endoskopowym przy użyciu skali VAS dla całej grupy badanej wykazała istotny statystycznie spadek nasilenia odczuwanych dolegliwości związanych z PZZPzPN dla całej grupy (Ryc. 2a.). Porównując zmiany stopnia nasilenia odczuwanych dolegliwości dla poszczególnych grup, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zmianie VAS przed i po zabiegu operacyjnym. Oznacza to, że obecność chorób towarzyszących nie wpłynęła na ocenę efektu zabiegu operacyjnego pół roku po jego przeprowadzeniu ($p = 0,6073$). Natomiast, dokonując podobnej analizy porównującej stopień nasilenia odczuwanych przez pacjentów dolegliwości w skali VAS przed zabiegiem operacyjnym, zauważono statystycznie istotne większe nasilenie dolegliwości u osób z towarzyszącą polipom nosa astmą oskrzelową (Testy post-hoc Tukeya $p = 0,0126$) oraz u chorych z triadą aspirynową ($p = 0,0390$). Podobnie, porównując nasilenie odczuwanych w związku z PZZPzPN dolegliwości 6 miesięcy po zabiegu operacyjnym, wykazano statystycznie istotnie większe ich nasilenie w tych samych grupach chorych (triada aspirynowa $p < 0,0001$; PZZPzPN + AO $p = 0,0174$) (Ryc. 2.). Oznacza to, że chociaż subiektywnie odczuwana poprawa we



Ryc. 3. Zaawansowanie PZZPzPN w badanej grupie w zależności od współistnienia nadwrażliwości na aspirynę i/lub astmę oskrzelową w: a. endoskopii; b. tomografii komputerowej.

wszystkich grupach była znamienna i zbliżona, to jednak zarówno przed, jak i po zabiegu operacyjnym pacjenci z triadą aspirynową oraz z PZZPzPN i współistniejącą astmą oskrzelową cechowali się większym nasileniem odczuwanych dolegliwości.

W badaniu endoskopowym wykazano większe nasilenie zmian chorobowych pod postacią rozrostu polipowatego wśród pacjentów z triadą aspirynową ($p = 0,0005$) oraz w grupie, w której polipom nosa towarzyszyła astma oskrzelowa atopowa ($p = 0,0030$) w porównaniu do pacjentów z PZZPzPN bez chorób towarzyszących (Ryc. 3a.). Porównując stopień nasilenia zmian zapalnych w TK zatok przynosowych według punktowej skali Lund-Mackay, wykazano istotnie większe nasilenie zmian u pacjentów z triadą aspirynową ($p < 0,0001$) oraz towarzyszącą polipom nosa astmą oskrzelową ($p = 0,0009$) (Ryc. 3b.).

W dalszym etapie badania przeanalizowano liczbę dotychczasowych operacji usunięcia zmian polipowatych w poszczególnych grupach pacjentów. Wykazano, że istnieje związek pomiędzy liczbą operacji a występowaniem triady aspirynowej. Osoby z triadą aspirynową były znacznie częściej poddawane operacji z powodu wznowy procesu zapalnego pod postacią polipów nosa i zatok niepoddających się leczeniu zachowawczemu niż osoby bez tego schorzenia ($p = 0,001$). Nie obserwowano tej zależności w grupach z PZZPzPN bez współistniejącej astmy oskrzelowej i nietolerancji aspiryny oraz w grupie pacjentów z PZZPzPN i towarzyszącą astmą oskrzelową (Tab. II.).

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy, należy zwrócić uwagę na to, że wśród pacjentów z triadą aspirynową oraz z PZZPzPN i astmą oskrzelową wykazano większe nasilenie zmian polipowatych w badaniu endoskopowym, a także większy stopień nasilenia zmian zapalnych w TK zatok przynosowych według punktowej skali Lund-Mackay. Jednocześnie chorzy ci odczuwali znacznie bardziej dokuczliwe nasilenie dolegliwości związanych z PZZPzPN zarówno przed, jak i po zabiegu operacyjnym, oceniane w skali VAS. Pacjenci z triadą aspirynową byli dodatkowo statystycznie częściej poddawani zabiegom operacyjnym w przeszłości, co wskazuje na dużą nawrotowość procesu zapalnego i częste

nieustępowanie zmian polipowatych po leczeniu zachowawczym, zarówno miejscowym (miejscowe glikokortykosteroidy), jak i systemowym (doustne glikokortykosteroidy, antybiotyki). Nie wykazano podobnych różnic dla pacjentów z PZZPzPN i izolowaną nadwrażliwością na aspirynę (bez towarzyszącej astmy oskrzelowej).

DYSKUSJA

Patogeneza przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa nadal stanowi istotny problem diagnostyczny i leczniczy, co dodatkowo utrudnia brak jednoznacznie poznanej patogenetycznej choroby. PZZP bez PN dotyka zazwyczaj kobiet i jest częstsze w porównaniu do postaci z polipami, które dotyczy ok. 20% wszystkich przypadków PZZP [7]. PZZPzPN rozwija się głównie u mężczyzn, zwłaszcza po 60. roku życia [7]. W badaniach własnych w grupie 204 chorych z PZZPzPN również zaobserwowano przewagę mężczyzn (120 osób; 58,82% grupy badanej). Średnia wieku w badanej grupie pacjentów wyniosła 46,22 lat (zakres 18–79).

Obserwuje się, że nawrotowość polipów nosa następuje z różną częstotliwością, trudną do przewidzenia u indywidualnego chorego, pomimo stosowania zaawansowanych technik chirurgicznych (FESS) oraz leczenia farmakologicznego. Wiele osób wymaga reoperacji, co niesie za sobą większe ryzyko powikłań po zabiegach, w tym powikłań wewnątrzczaszkowych. W badaniach własnych średnia liczba zabiegów wyniosła 1,40 (mediana 1,00; odch. std. 1,02489) i była znacznie wyższa u pacjentów z triadą aspirynową.

Jednym z czynników wywołujących chorobę, sprzyjających jej utrzymywaniu się i często niekorzystnemu przebiegowi, jest nadwrażliwość na aspirynę, opisana po raz pierwszy w 1902 r. przez poznańskiego lekarza Hirschberga, który zauważył u pacjenta nieprawidłową reakcję na przyjęcie leku, przebiegającą w postaci ostrego obrzęku naczynioruchowego oraz pokrzywki. Precyzyjne określenie częstości populacyjnej występowania nadwrażliwości na aspirynę nie jest łatwe ze względu na niską czułość i swoistość badań ankietowych w jej wykrywaniu. Osoby, które nigdy nie przyjmowały aspiryny, nie są świadome swojej choroby. Inni ankietowo-

TaB. II. Liczba operacji endoskopowych nosa i zatok przynosowych wykonanych z powodu nawrotów choroby u pacjentów z PZZPzPN w podziale na grupy: (1) bez współistniejących AO i NA, (2) z AO, (3) z NA, (4) z triadą aspirynową (PZZPzPN + AO + NA) [AO – astma oskrzelowa; NA – nietolerancja aspiryny; triada aspirynowa: PZZPzPN + AO + NA; FESS – funkcjonalna operacja endoskopowa nosa i zatok].

GRUPA BADANA	LICZBA FESS 0–2 N(%)	LICZBA OPERACJI ≥3 N(%)
PZZPzPN bez AO i NA (N = 142)	129 (76,33)	13 (37,14)
PZZPzPN + AO (N = 21)	15 (8,88)	6 (17,14)
PZZPzPN + NA (N = 10)	8 (4,73)	2 (5,71)
Triada aspirynowa (N = 31)	17 (10,06)	14 (40,00)

wani mogą nie kojarzyć zażycia leku z pojawiającymi się po pewnym czasie objawami nadwrażliwości [8]. Jenkins, Costello i Hodge [9] dokonali metaanalizy prac dotyczących bronchospastycznej postaci nadwrażliwości po zażyciu NLPZ. Zestawiając badania, w których wykonywano testy prowokacyjne, wykazali nadwrażliwość na aspirynę u 21% dorosłych i u 5% dzieci chorych na astmę. Natomiast, gdy zostały wzięte pod uwagę wyłącznie badania, w których polegano na ustnie zebranych wywiadzie, nadwrażliwość na aspirynę w astmie dotyczyła jedynie 4% dorosłych i 3% dzieci [9]. W przeprowadzonym w Polsce badaniu kwestionariuszowym, którym objęto 12970 osób wybranych losowo z populacji całego kraju, częstość nadwrażliwości na aspirynę oszacowano na 0,6% ogółu ankietowanych oraz na 4,3% osób chorych na astmę [10]. Obecnie ocenia się, że nawet 25% polipów nosa może być związanych z nadwrażliwością na NLPZ [11]. W badaniach własnych nadwrażliwość na aspirynę i inne NLPZ potwierdzono u 41 chorych z grupy 204 pacjentów operowanych z powodu PZZPzPN, co stanowi 20,01% grupy badanej. Należy podkreślić, że w badaniach własnych kryterium włączającym do grupy osób z nadwrażliwością na aspirynę był dodatni wynik próby obciążającej z aspiryną, wykonywanej tylko w warunkach szpitalnych podczas hospitalizacji. Próbę taką przeprowadzono u 120 osób z polipami nosa oraz z wywiadem wskazującym na nietolerancję aspiryny, z czego potwierdzenie nadwrażliwości otrzymano jedynie u 41 chorych z PZZPzPN (34,2%).

W 1968 r. Max Samter i Roland Beers wprowadzili pojęcie „triady aspirynowej”, definiowanej jako współwystępowanie astmy oskrzelowej, przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa oraz nadwrażliwości na aspirynę. Obecnie, obok określenia astma z nadwrażliwością na aspirynę, stosuje się pojęcie choroby układu oddechowego zaostrzanej przez aspirynę [8]. Termin ten wskazuje na zapalenie toczące się przewlekłe jednocześnie w górnych i dolnych drogach oddechowych. Według Szczeklika i wsp. [12], polipy nosa w przypadku współistnienia astmy i nadwrażliwości na aspirynę pojawiają się u około 60% pacjentów. W badaniach własnych nadwrażliwość na aspirynę współwystępowała z astmą oskrzelową i PZZPzPN u 31 osób, co stanowiło 15,20%. Warto zaznaczyć, że aż u 75,61% pacjentów z PZZPzPN i nadwrażliwością na aspirynę zdiagnozowano także astmę oskrzelową. Jednocześnie u większości pacjentów z PZZPzPN i astmą oskrzelową potwierdzono próbą prowokacyjną nadwrażliwość na aspirynę u 59,62% chorych.

Astma związana z nadwrażliwością na aspirynę częściej występuje u kobiet. Ponadto pojawia się ona u nich wcześniej i postępuje

szybciej niż u mężczyzn [12]. W badaniach własnych także zaobserwowano tę przewagę: wśród 31 osób z triadą aspirynową było 16 kobiet (51,61%) i 15 mężczyzn (48,39%). Przewlekłe zapalenie z polipami nosa i astma oskrzelowa, związane z nadwrażliwością na aspirynę, mają zwykle ciężki przebieg z częstymi zaostrzeniami. Pacjenci z AIA wymagają leczenia dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów i nierzadko dołączania glikokortykosteroidów doustnych [13]. U części chorych konieczna jest przewlekła doustna steroidoterapia. Szczeklik, Niżankowska i Duplaga [12], analizując dane uzyskane w ramach projektu AIANE z 16 europejskich ośrodków badawczych wykazali, że 80% objętych badaniem pacjentów chorych na astmę związaną z nadwrażliwością na aspirynę było leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi, 51% przyjmowało doustny steroid w średniej dawce 8 mg prednizonu dziennie, a 24% wymagało dożylnego podania glikokortykosteroidów przynajmniej raz w ciągu ostatnich 12 miesięcy [12]. Mascia i wsp. [14] w amerykańskim badaniu TENOR wykazali, że chorzy na astmę z nadwrażliwością na aspirynę, w porównaniu z chorymi na astmę z dobrą tolerancją aspiryny, cierpieli na astmę o cięższym przebiegu w ocenie lekarza (66% vs. 26%) oraz częściej przechodzili zaostrzenia wymagające układowej steroidoterapii i stany astmatyczne wymagające intubacji. Pacjenci ci leczeni byli wyższymi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych i leków z grupy antagonistów receptora leukotrienowego. Podobnie, przebieg PZZPzPN w grupie osób z astmą oskrzelową oraz nadwrażliwością na aspirynę jest cięższy, a zabiegi usunięcia polipów nosa są u nich wielokrotnie powtarzane, co stwarza zagrożenie powikłań oczodołowych i wewnątrzczaszkowych [14]. W badaniach własnych w grupie pacjentów z triadą aspirynową również nasilenie zmian zarówno w badaniu endoskopowym, jak i w TK zatok przynosowych było istotnie większe. Jednocześnie u 45,2% pacjentów w tej grupie przeprowadzano co najmniej drugi zabieg chirurgiczny w obrębie nosa. Dla porównania, w podgrupie pacjentów bez stwierdzonej nadwrażliwości na aspirynę i bez astmy oskrzelowej 76,33% chorych była operowana po raz pierwszy.

W ostatnich latach wykazano skuteczność desensytyzacji na kwas acetylosalicylowy w leczeniu przyczynowym PZZP [15]. Zaobserwowano zmniejszenie objawów choroby po 18 miesiącach stosowania aspiryny w dawce 500 mg kwasu acetylosalicylowego po operacji w porównaniu do grupy kontrolnej [16]. Ostatecznie spowodowało to zmniejszenie liczby procedur operacyjnych i wydłużenie okresu między operacjami z 3 do 9 lat [17]. Stwierdzono również korzystny wpływ na przebieg astmy oskrzelowej ze zmniejszeniem liczby zaostrzeń i konieczności hospitalizacji z tego powodu. U chorych z PZZPzPN docelową dawką dobową jest dwukrotne podanie 325 lub 625 mg kwasu acetylowego, jednak jego tolerancja utrzymuje się tylko od 2 do 5 dni [18]. Bachert i wsp. [19] w najnowszym doniesieniu wykazali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania przeciwciała monoklonalnego przeciw interleukinie 4-tej oraz 13-tej w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym i kontrolowanym placebo badaniu u chorych z ciężkim przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa. Otwiera to nową drogę leczenia osób ze szczególnie ciężką i niepoddającą się leczeniu postacią choroby jako uzupełnienie terapii podstawowej.

Alergia na alergen wziewny i nadwrażliwość na aspirynę to czynniki wpływające na gorszy przebieg PZZPzPN. W nawiązaniu do

tego, wskazane byłoby rozważanie, mimo braku wywiadu w kierunku nietolerancji aspiryny, wykonania prowokacji aspirynowej u chorych ze szczególnie ciężkim przebiegiem PZZPzPN, zwłaszcza z towarzyszącą astmą oskrzelową. Zasadne wydaje się także przeprowadzenie takiego testu u każdego pacjenta z nowo rozpoznany PZZPzPN i astmą oskrzelową, aby móc odpowiednio zaplanować dalsze leczenie w tej grupie osób. Natomiast użycie terapii biologicznej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych przeciwko wybranym interleukinom zaangażowanym w typ drugi

zapalenia, jak: IL-4 i IL-13 (dupilumab), IL-5 (benralizumab) czy IgE (omalizumab), stwarza nowe możliwości skutecznej kontroli. Wymaga to jednak potwierdzenia w kolejnych badaniach.

FINANSOWANIE

Praca finansowana z projektu badawczego KBN nr NN403202340 (nr umowy 2023/B/P01/2011/40).

PIŚMIENNICTWO

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C. et al.: The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*, 2012; (23): 1–298.
2. Hastan D., Fokkens W.J., Bachert C., Newson R.B. et al.: Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*, 2011; 66(9): 1216–1223.
3. Rapijko P., Jurkiewicz D.: Zapalenia zatok przynosowych. *Terapia*, 2011; 11–12: 31–40.
4. Bernstein J.M., Kansal R.: Superantigen hypothesis for the early development of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2005; 13: 39–44.
5. Cohen M., Kofonow J., Nayak J.V., Palmer J.N., Chiu A.G. et al.: Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy*, 2009; 23: 255–260.
6. Bachert C., Vignola A.M., Gevaert P., Leynaert B. et al.: Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am.*, 2004; 24(1): 19–43.
7. Johansson L., Akerlund A., Holmberg K., Melen L., Bende M.: Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Laryngol.*, 2003; 112: 625–629.
8. Stevenson D.D., Szczeklik A.: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118: 773–786.
9. Jenkins C., Costello J., Hodge L.: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Bmj*, 2004; 328: 434.
10. Kasper Ł., Śladek K., Duplaga M. et al.: Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy*, 2003; 58: 1064–1066.
11. Kowalski M.L.: Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax*, 2000; 55(2): 84–86.
12. Szczeklik A., Nizankowska E., Duplaga M.: Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European Respiratory Journal*, 2000, 16: 432–436.
13. Kupczyk M., Kuprys I., Gorski P., Kuna P.: Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2004; 92: 453–458.
14. Mascia K., Haselkorn T., Deniz Y.M., Miller D.P., Bleeker E.R. et al.: Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2005; 116: 970–975.
15. Klimek L., Dollner R., Pfaar O., Mullol J.: Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2014; 14(6): 441.
16. Havel M., Ertl L., Braunschweig F., Markmann S., Leunig A. et al.: Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*, 2013; 270(2): 571–578.
17. Stevenson D.D., Hankammer M., Mathison D., Christiansen S.C., Simon R.A.: Aspirin desensitization treatment of aspirin sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol.*, 1996; 98(4): 751–758.
18. Bielecki P., Sieńkiewicz A., Garkowski M., Rogowski M., Kowal K.: Przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa: spojrzenie alergologa i laryngologa. *Polish Journal of Allergology*, 2017; 4(2): 68–76.
19. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N. et al.: Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*, 2019; 19: 31881–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.

Word count: 4025 Tables: 2 Figures: 3 References: 19

Access the article online: DOI: 10.5604/01.3001.0013.5277 Table of content: <https://otolaryngologypl.com/issue/12452>



Corresponding author: Wioletta Pietruszewska; Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej, I Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska; e-mail: wioletta.pietruszewska@umed.lodz.pl

Copyright © 2019 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Podwysocka M., Dąbrowska K., Fendler W., Pagacz K., Pietruszewska W.: Analysis of the impact of bronchial asthma and hypersensitivity to aspirin on the clinical course of chronic sinusitis with nasal polyps; *Otolaryngol Pol* 2019; 73 (5): 37-43