

Maria IGNACAK¹
Lucyna MASTALERZ²

Dieta ubogosalicylanowa w nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Low salicylate diet in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

¹II Katedra Chorób Wewnętrznych CMUJ w Krakowie
Oddział Kliniczny Alergii i Immunologii
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Jacek Musiał

²II Katedra Chorób Wewnętrznych CMUJ w Krakowie
Oddział Kliniczny Pulmonologii
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Krzysztof Stądek

Dodatkowe słowa kluczowe:

dieta ubogosalicylanowa
nadwrażliwość na NLPZ
kwas acetylosalicylowy
salicylany

Additional key words:

low salicylate diet
hypersensitivity to NSAIDs
acetylsalicylic acid
salicylates

W niniejszym artykule przedstawiono postacie, patomechanizm oraz kryteria diagnostyczne nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) na podstawie wybranego piśmiennictwa oraz aktualne zalecenia dotyczące leczenia dietetycznego z zastosowaniem diety ubogosalicylanowej.

Typy reakcji nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Reakcja nadwrażliwości, zgodnie z definicją zaproponowaną przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oznacza obiektywnie powtarzalne objawy, które są wywołane ekspozycją na określony bodziec w dawce tolerowanej przez inne osoby [1]. Przyjmuje się, że drugą, co do częstości grupą leków, które wywołują nadwrażliwość są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) [2]. Klinicznie wyodrębnia się 5 typów nadwrażliwości na NLPZ: chorobę układu oddechowego zaostrzaną przez NLPZ (NSAIDs - *exacerbated respiratory disease* - NERD), chorobę skóry zaostrzaną przez NLPZ (NSAIDs - *exacerbated cutaneous disease* - NECD), pokrzywkę i/lub obrzęk naczynioruchowy wywołany przez liczne NLPZ (NSAIDs - *induced urticaria/angioedema* - NIUA), pokrzywkę/obrzęk naczynioruchowy lub anafilaksja wywołane przez pojedynczy NLPZ (*single-NSAID - induced urticaria/angioedema or anaphylaxis* - SNIUAA) oraz opóźnione reakcje nadwrażliwości wywołane przez pojedynczy NLPZ (*single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions* - SNIRD) [3].

Pierwsze dwie: NERD i NECD należą do nadwrażliwości na NLPZ niealergiczej - typu krzyżowego, związanego z blokowaniem cyklooxygenazy, enzymu, który uczestniczy w metabolizmie kwasu arachidonowego do prostacykliny, prostaglandyn oraz tromboksanów. Według „hipotezy cyklooxygenazowej” zaproponowanej przez Szczeklika i wsp., hamowanie COX-1 (ale nie COX-2) przez kwas acetylosalicylowy (*acetylsalicylic acid* - ASA) lub inne NLPZ prawdopodobnie prowadzi do zmniejszonego wytwarzania prostaglandyny E2 (PGE2), co skutkuje aktywacją innych szlaków zapalnych m.in. szlaku lipoksygenowego, wpływając na zwiększoną syntezę leukotrienów cysteinylowych. Metabolity tego szlaku są jednak obecne także u chorych niestosujących NLPZ [5,6]. U pacjentów z NERD zażycie NLPZ wiąże się z wystąpieniem obrzęku błony śluzowej nosa,

The article below shows different forms, patomechanisms and diagnostics criteria of hypersensitivity to NSAIDs based on available literature as well as up to date outlook on implementing low salicylate diet as a treatment.

wodnistym wyciekami z nosa, dusznością, szybko narastającym skurczem oskrzeli, objawami ocznymi, skórnymi czy też ze strony przewodu pokarmowego, a nawet spadkiem ciśnienia, utratą przytomności czy wstrząsem anafilaktycznym. Dawka progowa ASA jest osobniczo zmienna i waha się od ok. 10mg do 600mg [4,7]. Rozpoznanie opierane jest na podstawie danych z wywiadu o nadwrażliwości na ASA czy też inne NLPZ. W przypadku wątpliwości należy wykonać testy doustnej prowokacji z kwasem acetylosalicylowym z kontrolą placebo, które obecnie są złotym standardem w rozpoznawaniu nadwrażliwości na aspirynę. Dostępne są również testy prowokacji wziewnej i nosowej z ASA [3,7,8]. W ostatnim czasie zaproponowano także badania oceniające specyficzną dla aspiryny i NLPZ aktywację leukocytów krwi obwodowej takie jak: test uwalniania sulfidoleukotrienów, test aktywacji bazofilów czy test generacji kwasu 15-hydroksyeikozatetraenowego (15-HETE) – badania te nie są aktualnie zalecane do rutynowego stosowania i są nadal przedmiotem badań [9-11]. U osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami reumatycznymi, u których zalecane jest przyjmowanie codziennie ASA należy rozważyć desensytyzację - czyli wywołanie tolerancji na ten lek [12].

U chorych z NECD przyjęcie NLPZ może nasilać pokrzywkę oraz wywołać obrzęk naczynioruchowy. Patomechanizm jest podobny jak u chorych z NERD, przyjęcie ASA lub innego NLPZ prowadzi do zmniejszenia produkcji prostaglandyn i zwiększenia uwalniania mediatorów z komórek z nacieków zapalnych w skórze [13,14]. Stopień nadwrażliwości na NLPZ w tej grupie chorych może wykazywać okresowe wahania w zależności od aktywności choroby podstawowej, a nawet może całkiem zaniknąć [13]. Złotym standardem diagnostycznym jest doustna próba prowokacyjna z NLPZ z użyciem placebo, nie należy jednak tej próby wykonywać w czasie zaostrzenia zmian skórnych [7]. Podobnie jak w przypadku NERD dostępne są testy *in vitro* takie jak pomiary sulfidoleukotrienów z

Adres do korespondencji:

Lek. med. Maria Ignacak
II Katedra Chorób Wewnętrznych CMUJ
ul. Skawińska 8
31-066 Kraków
e-mail: mai_@onet.eu

leukocytów i testy aktywacji bazofilii, jednak na chwilę obecną nie są one stosowane rutynowo [4,13].

Kolejnym klinicznym typem nadwrażliwości na NLPZ jest manifestacja pod postacią pokrzywki i/lub obrzęku naczyń naczynioruchowego wywołane przez różne NLPZ u osób bez przewlekłych chorób układu oddechowego czy skóry. Patomechanizm tej postaci nie został dokładnie poznany, przypuszcza się podobnie jak w przypadku dwóch wyżej opisanych reakcji, iż może być związany z hamowaniem COX-1. Rozpoznanie opiera się na wywiadzie i wykazaniu związku pomiędzy wystąpieniem obrzęku naczyń naczynioruchowego i/lub pokrzywki z przyjęciem NLPZ (co najmniej dwóch grup leków o odmiennej budowie chemicznej). Pomocniczo w celu wykluczenia reakcji na pojedynczy lek można posłużyć się testami skórnymi, jednakże rutynowo nie należy ich wykonywać z uwagi na to, iż reakcje te nie wynikają z reakcji alergicznej. W niektórych przypadkach, w zależności od informacji uzyskanych podczas wywiadu, w celu potwierdzenia diagnozy można posłużyć się doustnym testem prowokacji z tym lekiem, który najprawdopodobniej wywołał nadwrażliwość. Nie określono jeszcze dokładnie przydatności testów *in vitro* w tej jednostce nadwrażliwości [3,4].

Reakcje wywołane przez pojedynczy NLPZ lub przez leki o znacznym pokrewieństwie chemicznym manifestują się pokrzywką, obrzękiem naczyń naczynioruchowym, świądem, nieżytem nosa, skurczem oskrzeli, a nawet wstrząsem anafilaktycznym. Patomechanizm tej reakcji najpewniej silnie związany jest z mechanizmem immunologicznym z udziałem immunoglobuliny E (IgE) [15]. Diagnozę można postawić na podstawie danych z wywiadu, w wybranych przypadkach testów skórnymi, należy także rozważyć doustną prowokację z aspiryną bądź innym NLPZ celem wytypowania leków, które chory może bezpiecznie przyjmować. Do mniej użytecznych testów zalicza się pomiar swoistych IgE w surowicy, jednakże w przypadku większości NLPZ nie ma danych umożliwiających ocenę swoistości czy czułości takich pomiarów. Ponadto można wykonać test aktywacji bazofilów (analiza wzrostu ekspresji receptorów CD63 na bazofilach), który używany jest do potwierdzenia nadwrażliwości na pirazolony [3,4].

Ostatnim typem nadwrażliwości na NLPZ są reakcje typu opóźnionego ich patomechanizm polega na udziale mechanizmów immunologicznych należących do reakcji typu IV, w których główną rolę odgrywają cytotoksyczne limfocyty T. Reakcje te powstają po co najmniej 24 godzinach od przyjęcia leku, manifestacja ich jest różna, od objawów skórnych (osutki, rumienia trwałego, ciężkiej pęcherzowej reakcji skórnej – zespół Stevens-Johnsona, zespołu toksycznej nekrolizy naskórka itd.), zapalenia nerek, jałowego zapalenia opon mózgowych, po śródmiąższowe zapalenie płuc. Rozpoznanie opiera się na wywiadzie, badaniach laboratoryjnych, obrazowych w zależności od zajętego organu, testach płatkowych z podejrzanym lekiem. Złotym standardem natomiast jest test prowokacji

doustnej z zastosowaniem danego leku, jednakże w przypadku ciężkich uogólnionych reakcji jest on przeciwwskazany. W przypadkach bardziej złożonych, niejasnych zmian należy rozważyć biopsję skóry i ocenę histopatologiczną [3,4].

Poznanie i zrozumienie wszystkich typów reakcji nadwrażliwości na NLPZ jest niezwykle istotne w praktyce klinicznej, ponieważ ustalenie poprawnego rozpoznania wiąże się z określonym postępowaniem terapeutycznym, które z kolei przekłada się na poprawę stanu klinicznego pacjenta. Wytypowanie alternatywnych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, które mogą być bezpiecznie przyjmowane przez osoby z nadwrażliwością na NLPZ jest kluczowe. W przypadku chorych z NERD i NECD zaleca się unikanie stosowania wszystkich nieselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy, z dominującym hamowaniem aktywności COX-1, natomiast NLPZ słabiej hamujące syntezę prostaglandyn (np. acetaminofen, czyli paracetamol w dawce poniżej 1000 mg) i selektywne inhibitory COX-2 mogą być stosowane przez tych chorych po wcześniejszym wykonaniu testu tolerancji z użyciem placebo. Chorzy z NIUD przeważnie dobrze tolerują paracetamol i nimesulid, dlatego słabe inhibitory COX mogą być ordynowane, pod warunkiem otrzymania ujemnego wyniku testu tolerancji. U pacjentów z SINUAA należy zalecić unikanie leku odpowiedzialnego za reakcje nadwrażliwości i ewentualnie podobnych związków chemicznych (reakcje krzyżowe). Przed zaproponowaniem alternatywnych NLPZ należy wykonać test prowokacji doustnej w celu potwierdzenia tolerancji na dany lek. W przypadku reakcji opóźnionych należy natychmiast przerwać kurację lekiem, który ją wywołał. Aby wytypować bezpieczny lek należy wykonać testy prowokacyjne z alternatywnymi NLPZ [3,4,6].

Salicylany w pożywieniu

Kwas acetylosalicylowy był już znany w starożytnej Grecji, ok. 1550 r. p.n.e. Hipokrates, Dioskorides oraz Pliniusz, jako pierwsi stosowali korę wierzby (*Salix sp.*), jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy. Kora wierzby jest źródłem salicyny, glikozydu fenolowego, który w organizmie człowieka jest metabolizowany do kwasu salicylowego [16]. Dopiero w 1897 r. najprawdopodobniej Felix Hofman zsyntetyzował kwas acetylosalicylowy, a w 1899 r. aspiryna została wprowadzona na rynek [6]. Pierwszy raport o nadwrażliwości na ASA przypisuje się Hirschbergowi, który w 1902 r. opublikował doniesienie o wystąpieniu obrzęku naczyń naczynioruchowego u chorego, który zażył tabletkę aspiryny [17]. Kolejne doniesienie było autorstwa Gilberta, który w 1911 r. opisał duszność astmatyczną u chorego po zażyciu aspiryny [18]. Nieco ponad 10 lat później Widal i wsp., zaobserwowali wzajemny związek pomiędzy polipowatością nosa, astmą i nadwrażliwością na aspirynę [19]. Wszystkie trzy objawy w 1968 r. zebrali Samter i Bers pod nazwą klasycznej „triady aspirynowej” [20,21].

Rola salicylanów zawartych w pokarmach i skutków ubocznych związanych z ich spożyciem była przedmiotem badań już

w latach 60 i 70, gdzie rozważano związek wystąpienia pokrzywki z salicylanami pochodzącymi z pożywienia, czy w późniejszych latach ich wpływ na przebieg astmy aspirynowej [22-25]. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż w przeciwieństwie do aspiryny, salicylany zawarte w pokarmach nie mają grupy acetylowej i tym samym nie wywierają efektu hamującego na COX-1, tylko na COX-2, co zaprzecza teorii nadwrażliwości na ASA u chorych z NERD czy NECD. Z drugiej jednak strony ekspresja COX-2 w polipach nosowych u osób z astmą aspirynową jest obniżona, więc logiczne jest założenie, że salicylany pochodzące z żywności mają zwiększony wpływ na tych pacjentów [26]. Potwierdzeniem tego jest przeprowadzone badanie przez Somersa i wsp., którzy potwierdzili skuteczność diety ubogosalicylanowej w kontrolowaniu symptomów nosowych w grupie chorych z astmą aspirynową [27]. Jednakże należy również wziąć pod uwagę fakt, iż jego badanie miało ograniczenia, takie jak mała grupa chorych (10 osób) oraz rozbieżności w danych źródłowych na temat zawartości salicylanów w różnych produktach.

Dieta ubogosalicylanowa

Dieta ubogosalicylanowa inaczej określana jako „dieta niskosalicylanowa” czy „dieta aspirynowa” należy do diet lekkostrawnych, eliminacyjnych, polega na zmniejszeniu podaży produktów bogatych w salicylany.

W naturze salicylany występują w warzywach, owocach, orzechach, a szczególnie duża ich ilość występuje w ziołach czy przyprawach. Uważa się, że jajka, zboża, mięsa oraz ryby nie zawierają znaczących ich ilości. Są one obecne także w większości napojów alkoholowych, zwłaszcza w piwie czy winie, natomiast gin, wódka, whisky i brandy są ich praktycznie pozbawione. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dokładne określenie ogólnej zawartości salicylanów w żywności nie jest możliwe, gdyż zależy ona m.in. od sposobu przygotowania, sposobu produkcji, pochodzenia żywności czy nawet stopnia dojrzałości owoców [27]. Zawartość salicylanów maleje po ugotowaniu pokarmów, a także w miarę dojrzewania owoców czy warzyw, natomiast jest wyższa w świeżych czy suszonych [28,29]. Przykładowo zawartość salicylanów w owocach waha się od 0 do 33,59 mg/kg, warzywach 0 do 6,01 mg/kg, przyprawach 5,74 do 450 mg/kg i sokach 0,10 do 4,06 mg/kg. Pomiar dokonywane są przy pomocy wysokosprawnej chromatografii cieczowej z detekcją elektrochemiczną [30]. Paterson i wsp. udowodnili, iż porcja curry vindaloo (545 g) zawiera 94 mg kwasu salicylowego, a jego zawartość w moczu i krwi znacząco wzrasta po jego spożyciu. Ponadto dowiedli, że sos curry wpływa hamująco zarówno na COX-1 i COX-2, w przeciwieństwie do innych produktów zawierających salicylany, które blokują tylko COX-2 [31]. Próby określenia poziomów metabolitów salicylanów we krwi i w moczu były niejednoznaczne. Janssen i wsp. pokazali jednak, iż poziom salicylanów wydalanych w moczu jest niski, co może świadczyć o słabej biodostępności salicylanów zawartych w żywności u większości

ludzi [26,32]. Jednakże najnowsze badania pokazują, iż u vegetarian poziom metabolitów salicylatów jest znacząco wyższy, przez co ilość salicylatów wchłanianych z codziennej diety można u nich porównać do przyjęcia 1 tabletki aspiryny [26, 31].

Dieta ubogosalicylanowa oprócz wyeliminowania produktów z dużą zawartością salicylanów, zakłada wykluczenie syntetycznych środków zapachowych, smakowych, barwików czy konserwantów. W zależności od zawartości salicylanów produkty zostały przydzielone do 5 grup: ze śladową (poniżej 0,01 mg/100g), niską (0,01-0,09 mg/100g), umiarkowaną (0,1-0,5 mg/100g), wysoką (0,5-1 mg/100 mg) i bardzo wysoką (powyżej 1 mg/100g) zawartością salicylanów (Tab. I). Zestawienie zawartości salicylatów w pożywieniu, które opracował Wood i wsp. zostało stworzone na podstawie mediany wartości jego własnych obliczeń

i innych, wcześniej opublikowanych (m. in. przez Swain, Venem, Scotter, Robertson i Baxter) [30]. Zgodnie z założeniami diety aspirynowej zaleca się spożycie produktów zawierających salicylany w ilości 0,01 – 0,09 mg na porcję, według Wood i wsp. średnie dzienne spożycie salicylanów w diecie wśród mężczyzn i kobiet w Szkocji wynosi odpowiednio 4,42 mg i 3,16 mg [26]. Inne źródła podają iż ich spożycie może wahać się od 0,4 do 200 mg dziennie, np. Swain i wsp. twierdzi, że wartości te mieszczą się między 10 – 200 mg/dobę, Radtke i wsp. podają 0,1-10 mg, a Venema i wsp. 0-5 mg [28,33-35].

Nie u wszystkich osób z nadwrażliwością na NLPZ należy stosować dietę ubogosalicylanową. Włączenie diety należy rozważyć u osób z chorobą układu oddechowego zaostrzaną przez NLPZ, z chorobą skóry zaostrzaną przez NLPZ

oraz nadwrażliwością na ASA, które nie są poddawane odczulaniu kwasem acetylosalicylowym, a w wywiadzie podają zaostrzenie choroby podstawowej lub wystąpienie objawów niepożądanych związane z pokarmem zawierającym naturalne salicylany [6, 12, 26]. Ponadto bardzo ważne jest wykluczenie reakcji IgE zależnej związanej z podejrzanym pokarmem zanim wprowadzone zostaną jakiejkolwiek restrykcje żywieniowe. Dodatkowo należy przeprowadzić dietę diagnostyczną przez okres 6 tygodni, a następnie wrócić do uprzednio stosowanej diety, aby potwierdzić skuteczność diety ubogosalicylanowej [26]. Pomocniczo ten rodzaj diety eliminacyjnej zalecany jest pacjentom z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) oraz dzieciom z egzemą, jednakże dyskusyjne jest stosowanie jakiejkolwiek tak restrykcyjnej diety przez dłuższy okres czasu

Tabela I

Pokarmy o znikomej, niskiej, umiarkowanej, wysokiej i bardzo wysokiej zawartości salicylanów na 100g (podział wg Mitchell i wsp., Swain i wsp., oraz mediany wartości Wood i wsp.) [26,30,34].

Foods containing negligible, low, medium, high or very high doses of salicylates per 100g (division into groups according to Mitchell et al., Swain et al., median scores from Wood et al.) [26,30,34].

Owoce				
Znikoma (<0.01mg/100g)	Niska (0.01-0.09)	Umiarkowana (0.1-0.5)	Wysoka (0.51-1.0)	Bardzo wysoka (>1.0)
Dojrzała i obrana gruszka	Jabłko golden delicious	Jabłko Granny Smith	Inne jabłka	Owoce suszone
Limonka	Jabłko red delicious	Jabłko Jonathan		Daktyle
Zielone winogrona	Mango	Aronia		Porzeczki
	Melon żółty	Wiśnie		Borówki
	Maliny	Brusznica		Żurawina
	Grejfrut	Czerwone winogrona		Ananas
	Banan	Cytryna		Rodzynki
	Jeżyny	Brzoskwinia		
	Jagody	Śliwka		
	Kiwi			
	Melon miodowy			
	Nektarynka			
	Pomarańcz			
	Truskawki			
Warzywa				
Kapusta biała, zielona	Kalafior	Brokuły	Zielona papryka	
Salata lodowa	Świeże szparagi	Cebula		
Ziemniak obrany (dojrzały)	Fasola szparagowa			
Brokiew	Zielony groszek			
Seler	Papryka czerwona i żółta			
Kabaczek	Marchew			
	Ogórek			
	Pomidor			
Przyprawy				
Ocet winny	Miód	Czosnek	Chat Masala	Kumin
		Grzyby	Biały ocet winny	Kardamon czarny i zielony
				Chilli
				Cynamon
				Goździki
				Kolendra siewna
				Curry
				Koper włoski
				Kozieradka pospolita
				Garam Masala
				Imbir

				Mięta
				Mieszanka ziół
				Galka muszkatułowa
				Oregano
				Ostra papryka
				Czarny pieprz
				Kurkuma
				Tymianek
Napoje				
	Białe wino	Kawa w proszku		
	Czerwone wino	Herbata		
	Sok Jabłkowy	Sok żurawinowy		
	Sok Grejpfrutowy	Sok Ananasowy		
	Sok Pomarańczowy	Sok Pomidorowy		
		Piwo		

u dzieci, nastolatków, osób z predyspozycją do zaburzeń odżywiania czy kobiet karmiących z uwagi na możliwość wystąpienia niedoborów pokarmowych, a w następstwie poważnych skutków zdrowotnych. Na chwilę obecną brak jest wystarczająco mocnych dowodów, aby osoby z tej grupy, stosujące dietę ubogosalicylanową odnosiły ewidentne korzyści [36]. Ponadto Paterson i wsp. sugerują, iż wysoka zawartość salicylanów może być odpowiedzialna za zmniejszone ryzyko raka jelita grubego u ludzi żyjących się głównie daniami wegetariańskimi oraz z dużą ilością przypraw, a więc pokarmów z wysoką zawartością salicylanów, co powinno się mieć na uwadze przy zalecaniu ograniczenia ich spożycia w codziennej diecie [31].

Wnioski

Chorzy z potwierdzoną nadwrażliwością na aspirynę i inne NLPZ powinni być szczegółowo pouczeni przez lekarza prowadzącego o bezwzględnym zakazie przyjmowania leków z tej grupy. Każdy pacjent powinien otrzymać listę leków zakazanych w formie pisemnej oraz znać postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Z powodu braku wystarczających dowodów na skuteczność diety ubogosalicylanowej, każde podjęcie próby włączenia jej u chorego powinno być starannie przemyślane i przeprowadzone z zachowaniem należytej ostrożności. Proponując ten typ terapii, należy zawsze określić limit czasowy i rygorystycznie monitorować czy przynosi spodziewane efekty. Wiedza na temat diety ubogosalicylanowej jest niewystarczająca i niespójna, wymaga przeprowadzenia dalszych badań, ponadto w aktualnych źródłach brakuje rzetelnych informacji na temat skutków długoterminowego przebywania na tej diecie.

Piśmiennictwo

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ. et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
- Gomes ER, Demoly P: Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 309-316.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N. et al: Classification and practical approach to the diagnosis and management of

hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68: 1219-1232.

- Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G. i wsp: Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – klasyfikacja, rozpoznawanie i leczenie: przegląd EAACI/ENDA# i GA2LEN/HANNA*. *Aler Astma Immunol.* 2011; 16: 57-70.
- Szczeklik A, Niżankowska-Mogilnicka E, Sanak M: Hypersensitivity to aspirin and Rother NSAIDs: mechanisms, clinical presentation and management. [w:] Pichler WJ (ed.): *Drug Hypersensitivity.* Basel. Karger, 2007: 340-349.
- Gluck J: Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie.* Rzeszów 2012; 2: 157-166.
- Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Świerczyńska M, Pikado C. et al: EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-1118.
- Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH et al: Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 172-174.
- Pierzchańska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A: A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leukocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1785-1791.
- Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I. et al: The flow cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1448-1457.
- Jedrzejczak-Czechowicz M, Lewandowska-Polak A, Bienkiewicz B, Kowalski ML: Involvement of 15-lipoxygenase and prostaglandin EP receptors in aspirin-triggered 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation in aspirin-sensitive asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1108-1116.
- Niżankowska E, Bestyńska-Krypel A, Bochenek G, Szczeklik A: Astma aspirynowa – zapobieganie i leczenie. *Aler Astma Immunol.* 1997; 2: 147-154.
- Setkowicz M, Mastalerz L, Podolec-Rubis M, Sanak M, Szczeklik A: Clinical course and urinary eicosanoids in patients with aspirin-induced urticaria followed up for 4 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123: 174-178.
- Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A: Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 771-775.
- Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M: Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9: 293-297.
- Cheng TO: The history of aspirin. *Tex Heart Inst J.* 2007; 34: 392-393.
- Hirschberg: Mittheilung über einen fall von neiber-

wirkung des aspirin. *Deutsch Med Wschr.* 1902; 28: 416.

- Gilbert GB: Unusual idiosyncrasy to aspirin. *JAMA* 1911; 56: 1262.
- Widal MF, Abrami P, Lermeyez J: Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med.* 1922; 30: 189-192.
- Samter M, Beers RF: Concerning the nature of the intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40: 281-291.
- Samter M, Beers R Jr: Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968; 68: 975-983.
- Moore-Robinson M, Warin RP: Effect of salicylates in urticaria. *BMJ* 1967; 4: 262-264.
- Doeglas HMG: Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria including the physical urticarias. *Br J Dermatol.* 1975; 93: 135-144.
- Ros AM, Juhlin L, Michaelsson G: A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoates and azo dyes. *Br J Dermatol.* 1976; 95: 19-24.
- McDonald JR, Mathieson DA, Stevenson DD: Aspirin intolerance in asthma detection by oral challenge. *J Allergy* 1972; 50: 198-207.
- Mitchell JE, Skypala I: Aspirin and salicylate in respiratory disease. *Rhinology* 2013; 51: 195-205.
- Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, Sowerby LJ, Gupta MK, Nayan S: Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2015; 152: 42-47.
- Paterson J, Baxter G, Lawrence J, Duthie G: Is there a role for dietary salicylates in health? *Proc Nutr Soc.* 2006; 65: 93-96.
- Duthie GG, Wood AD: Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. *Food & Funct.* 2011; 2: 515-520.
- Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G: A systematic review of salicylates in food: Estimated daily intake of Scottish population. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55: 7-14.
- Paterson JS, Srivastava R, Baxter GJ, Graham AB, Lawrence JR: Salicylic acid content of spices and its implications. *J Agric Food Chem.* 2006; 54: 2891-2896.
- Janssen KP, Hollman PCH, Reichmann E, Venema DP, van Staveren WA, Katan MB: Urinary salicylate excretion in subjects eating a variety of diets shows the amounts of bioavailable salicylates in food are low. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64: 743-747.
- Venema DP, Hollman PCH, Janssen KP, Katan MB: Determination of acetylsalicylic acid and salicylic acid in food, using HPLC with fluorescence detection. *J Agric Food Chem.* 1996; 44: 1762-1767.
- Swain A, Dutton S: Salicylates in foods. *J Am Diet Assoc.* 1985; 85: 950-960.
- Janssen KP, Katan M, van Staveren WA: Acetylsalicylate and salicylates in food. *Cancer Lett.* 1997; 114: 163-164.
- Gray PEA, Mehr S, Katelaris CH, Wainstein BK, Star A. et al: Salicylate elimination diets in children: is food restriction supported by the evidence? *Med J Aust.* 2013; 198: 600-602.