



**НПВП и аспирин
обостряемое
респираторное
заболевание.
Полипозный ринит.
2020г.**

NERD, как субфенотип ринитов, индуцированных приемом лекарственных средств

NERD (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease),

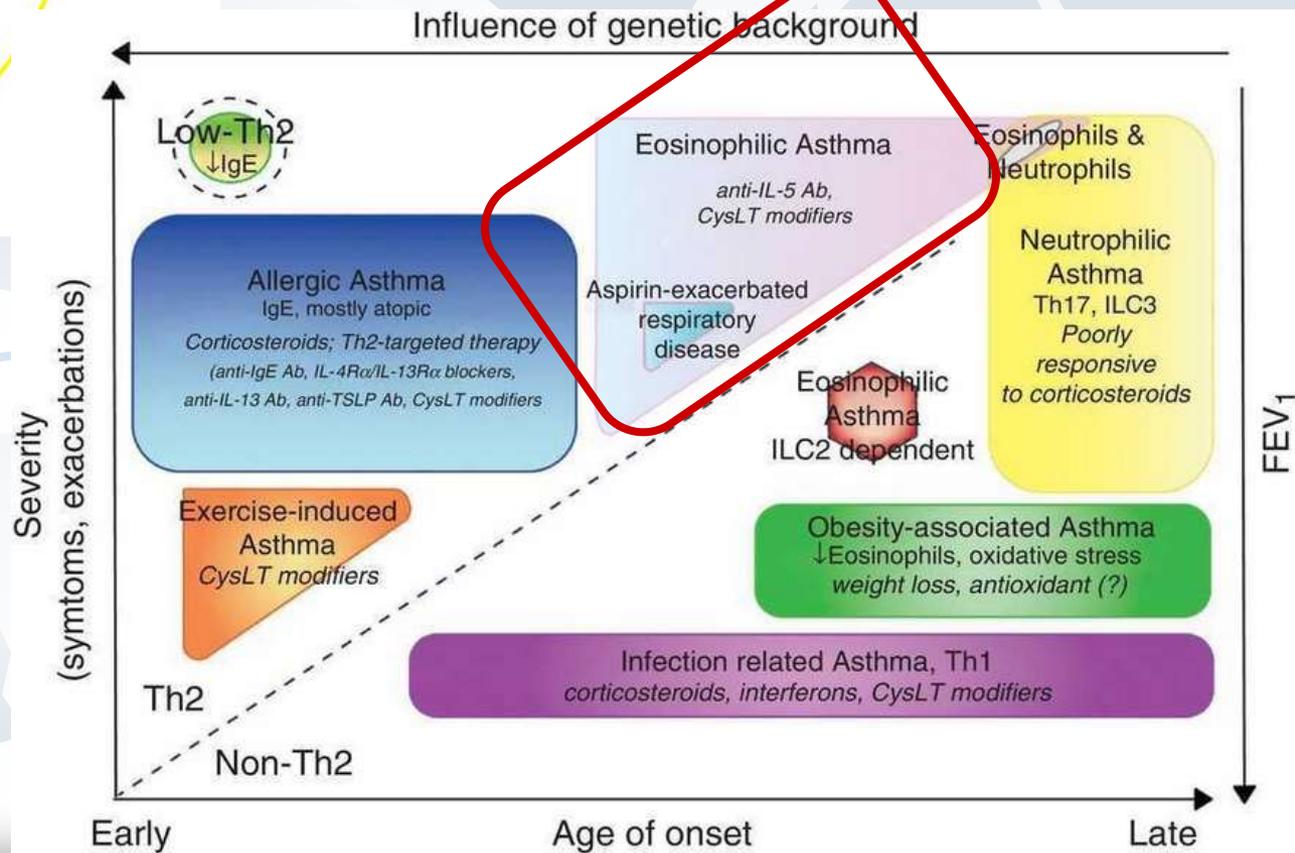
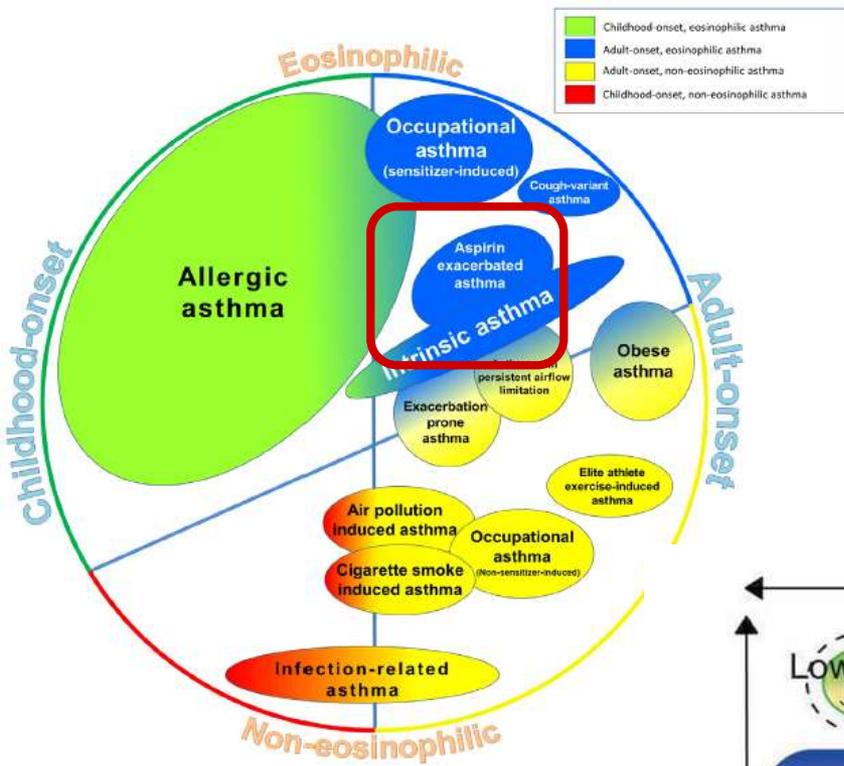
в дословном переводе звучит как «НПВП-обостряемое респираторное заболевание»,

или более соответствующий русский эквивалент «усугубляющееся нестероидными

противовоспалительными препаратами респираторное заболевание*»

* **!!!** не все лица с **NERD** имеют бронхиальную астму.

NERD, как фенотип бронхиальной астмы



Место NERD в классификации непереносимости НПВП

Неаллергические (неиммунологические реакции) С перекрестной реакцией*

Лица с респираторными симптомами в анамнезе. Астматическая триада. НПВП вызывает обострение

Лица с хр. крапивницей. Прием НПВП вызывает обострение

Лица без хр. крапивницы. Прием НПВП вызывает проявления

NERD

NECD

NIUAA

НПВП-обостряемая респираторная болезнь

НПВП-обостряемая кожная болезнь

НПВП вызванная крапивница-ангиодистрофия

Аллергические (иммунологически опосредованные реакции)

Селективные*

* реакции на другие НПВП могут возникать только в том случае, если они имеют сходные химические структуры

IgE-опосредованные (острые реакции)

T-клеточные реакции (замедленные реакции)

SNIUAA

NIDHR

Селективная НПВП-индуцированная крапивница / ангиодистрофия / анафилаксия

Селективная НПВП-индуцированная реакция ГЧЗТ

Определение

НПВП-обостряемое респираторное заболевание - это состояние с поздним началом, характеризующееся триадой симптомов:

- ✍ чувствительность к аспирину, а также к любому неселективному ингибитору циклооксигеназы в виде реакции со стороны верхних и нижних дыхательных путей (ринорею, чихание, заложенность носа, слезотечение глаз, бронхоспазм)
- ✍ эозинофильный хронический риносинусит с полипами в носу
- ✍ бронхиальная астма

Могут быть дополнительные симптомы:

- эозинофильный хронический риносинусит,
- гиперэозинофилия,
- аносмия,
- часто - отсутствие атопии,
- непереносимость красного вина и других алкогольных напитков

!!! НПВП лишь усугубляют, ухудшают, обостряют респираторные симптомы, но не являются ее первопричиной

у 7% пациентов с астмой легкого течения и у 14% пациентов с тяжелой астмой выявляется NERD

Таким образом, NERD считается фактором риска развития тяжелой астмы

у 5-10% пациентов с хроническим риносинуситом (ХРС) и у 15-40% пациентов с полипозом носа встречается NERD

У 96% пациентов с NERD носовой полипоз

У 40% пациентов с носовыми полипами встречается бронхиальная астма

Для NERD характерны рецидивы после полипэктомии

Непереносимость аспирина встречается у 20% взрослых пациентов с БА без синусита

NERD развивается на третьем-четвертом десятилетии жизни

Чаще болеют мужчины, по сравнению с женщинами (2,3 : 1)

Но у женщин заболевание протекает более тяжело

☞ Симптомы ринита обычно предшествуют БА на 1-5 лет, и эти симптомы могут быть тяжелыми, включая хронические симптомы назальной обструкции и аносмии

!!! Обычно наблюдается примерно следующая возрастная последовательность развития симптомов при NERD:

- ринит — 30 лет,
- астма — 32 года,
- назальные полипы — 35 лет,
- реакции непереносимости АСК/НПВП — 35 лет

☞ В связи с растянутым появлением симптомов, в среднем отмечают 10-летний разрыв между началом симптомов заболевания и установлением диагноза

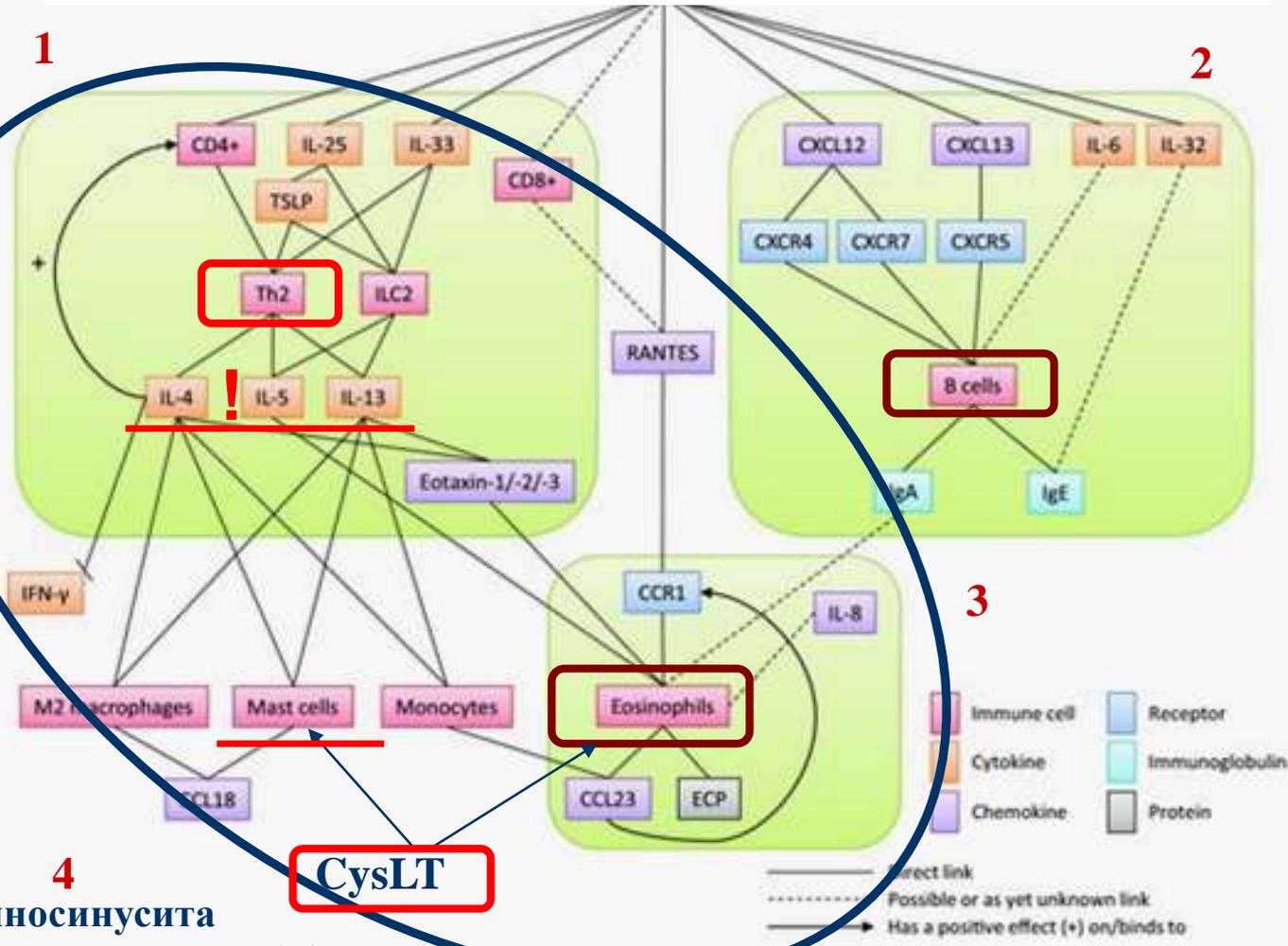
☞ Даже у пациентов с классическим течением заболевания более чем в 10% случаев нет верного диагноза

Патогенез

Связан с изменением метаболизма арахидоновой кислоты, ингибированием ее циклооксигеназного пути трансформации и активацией липоксигеназного пути с образованием цистеиниловых лейкотриенов и медиаторами тучных клеток

Хронический риносинусит с полипами в носу (CRSwNP):

**Профиль
воспаления у
пациентов с
NERD
(1, 3, 4
эндотипы)**



4
CysLT

4 эндотипа хронического риносинусита с полипами в носу: 1 – с участием Т-клеток/Th2 цитокинов, 2 - с участием В-клеток/IgE, 3 - с участием эозинофилов, 4 – с участием цистенеила.

CD-кластер дифференцировки; ILинтерлейкин; TSLP тимический стромальный лимфопоэтин; Th-хелпер; ILC врожденная лимфоидная клетка; cxcl CXC мотив хемокин лиганд; cxcr CXC мотив хемокин рецептор; IG иммуноглобулин; IFN интерферон; CCR CC мотив хемокин рецептор; CCL CC мотив хемокиновый лиганд, CysLT – цистенилиевые лейкотриены

Патогенез

!!! При NERD отмечается повышенный уровень липидных медиаторов, активированных эозинофилов и тучных клеток, даже без приема ингибиторов ЦОГ-1 (НПВП)

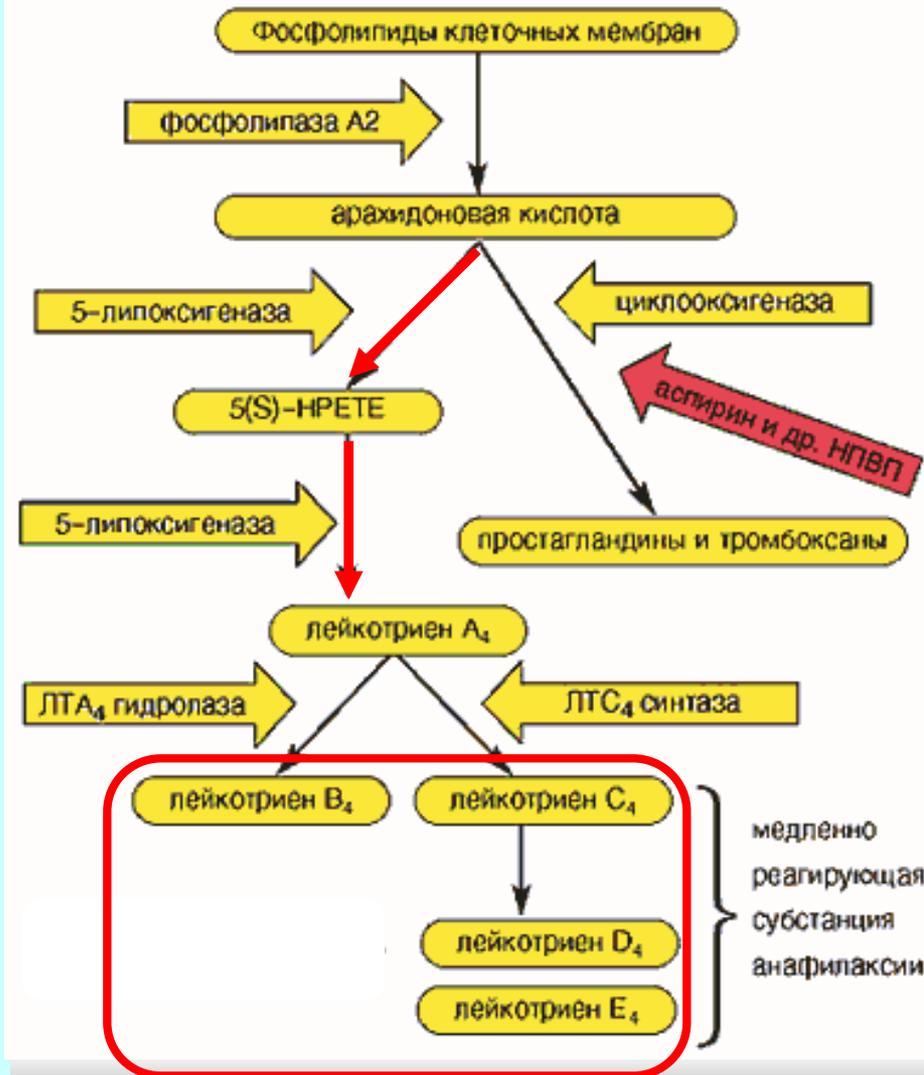
Итак, патогенез включает:

1. дисрегуляцию метаболизма арахидоновой кислоты (АК), приводящую к избыточной базальной секреции цистеиниловых лейкотриенов, LTC₄, LTD₄ и LTE₄ и снижению простагландина E₂, что дополнительно усиливается ингибиторами ЦОГ-1.

2. Медиаторы тучных клеток (простагландин D₂) и уникальные свойства эозинофилов и врожденных лимфоидных клеток типа 2, наряду с рецептор-опосредованной сигнализацией, также вносят свой вклад в патогенез

- НПВП угнетают активность ЦОГ, метаболизирующую АК

- В итоге при приеме ЦОГ-1 происходит переключение метаболизма АК на 5-липооксигеназный путь (5-LO), в результате образуются LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄, которые в 200-1000 раз активнее гистамина



Некоторые исследователи выделяют 4 подтипа NERD:

1 подтип: NERD с хроническим риносинуситом и атопией (без крапивницы),

2 подтип: NERD с хроническим риносинуситом (без крапивницы/ атопии),

3 подтип: только NERD (без хронического риносинусита/ крапивницы),

4 подтип: NERD с крапивницей.

- 1 и 2 подтипы имеют более тяжелое клиническое течения с более высокой эозинофилией крови/мокроты и частым обострением астмы, требующим приема сГКС
- в подтипах 1 и 3 наблюдались более высокие уровни LTE4 в моче.
- предположительно уровень LTE4 может быть не только биомаркером NERD; но и применяться для уточнения подтипов NERD
- Классификация NERD на подтипы с использованием биомаркеров, таких как мочевого LTE4, поможет лучше подбирать персонафицированную терапии NERD.

Провокаторы симптомов NERD

1. НПВП:

- ибупрофен (60%),
- мефенамовая кислота (40%),
- напроксен (20%),
- диклофенак (20%),
- Ацетилсалициловая кислота (АСК) (20%).

Это соотношение меняется в зависимости от частоты применения и легко доступности определенного НПВП в регионах:

так в европейской когорте: АСК (82%) и пиразолоны (9%), тогда как те, что в американской когорте: АСК (80%) и ибупрофен (41%).

2. Алкоголь:

у 77% пациентов NERD развиваются назальные симптомы или симптомы со стороны нижних дыхательных путей при употреблении несколько глотков алкоголя

В большинстве случаев после успешной десенситизации переносимость алкоголя увеличивается

Классификация НПВП по селективности в отношении различных форм ЦОГ

Степень селективности к ЦОГ-1 или ЦОГ-2	Название препарата
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Ацетилсалициловая кислота Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб

I. Производные кислот

Арилкарбоновые кислоты

Салициловая кислота:	аспирин дифлунисал трисалицилат бенорилат салицилат натрия
Антраниловая кислота (фенаматы):	флуфенамовая кислота мефенамовая кислота меклофенамовая кислота

Арилалкановые кислоты

Арилуксусная кислота:	диклофенак фенклофенак алклофенак фентиазак
Гетероарилуксусная кислота:	толметин зомепирак клоперак кеторолак триметамин

Индол/инден уксусные кислоты:	индометацин сулиндак этодолак ацemetацин
-------------------------------	---

Арилпропионовая кислота:	ибупрофен флурбипрофен кетопрофен напроксен оксапрозин фенопрофен фенбуфен супрофен индопрофен тиапрофеновая кислота беноксапрофен
--------------------------	--

Эноликовая кислота

Пиразолидиндионы:	фенилбутазон оксифенилбутазон азапропазон фепразон
Оксикамы:	пироксикам изоксикам судоксикам мелоксикам

II Некислотные производные

проквазон
тиарамид
буфексамак
эпипразол
набуметон
флюпроквазон
флуфизон
тиноридин
колхицин

III. Комбинированные препараты

артротек (диклофенак+мизопростол)

Диагностика

- оценка данных анамнеза
- анализ клинических проявлений

Выявление у пациентов триады симптомов:

1. чувствительность к аспирину, а также к любому неселективному ингибитору циклооксигеназы в виде реакции со стороны верхних и нижних дыхательных путей (ринорею, чихание, заложенность носа, слезотечение глаз, бронхоспазм, ларингоспазм, обострение бронхиальной астмы)
2. хронический риносинусит с полипами в носу (в 96%)
3. бронхиальная астма

!!! Бронхиальная астма выявляется не у всех

Выявление дополнительных признаков:

- аносмия,
- часто - отсутствие атопии в семейном и личном анамнезе,
- непереносимость красного вина и других алкогольных напитков
- крапивница после приема НПВП

Реакции на НПВП развиваются обычно после достижения фармакологически активных концентраций средства системно, что обычно происходит через 30-90 минут после приема терапевтической пероральной дозы, но могут быть отсрочены до 3 часов после приема внутрь.

!!! В анамнезе обычно реакция на НПВП из различных групп

Диагностика

- анализ результатов общеклинического исследования

Может быть выявлена эозинофилия крови

Диагностика

- провокационные тесты с аспирином и другими НПВП

Пероральный провокационный тест с НПВП – золотой стандарт диагностики гиперчувствительности к НПВП

Однако применение этого метода ограничено в связи с риском развития тяжелых реакций во время тестирования

Схемы провокационных тестов на аспирин

- Отмена ЛП с возможным влиянием на результаты тестирования (а γ , АЛТ, В2-агонисты, иГКС, сГКС)
- Фиксация ОФВ₁, а Δ d (ОФВ₁ должно быть не ниже 10% от его предыдущих лучших значений, а также составлять $\geq 60\%$ от прогнозируемого значения)
- Прием аспирина:
 - ☞ Ответ на аспирин после приема внутрь может произойти с задержкой на 90 минут и более, поэтому возрастающие дозы должны быть оптимально отсрочены от дан от другой, и врач должен контролировать пациента в течение 2-3 часов после пробы

2-дневная схема:

Challenge schedule:

Time	Day 1 Dose, mg	Day 2 Dose, mg
8:00 A.M.	20–40	100–160
11:00 A.M.	40–60	160–325
2:00 P.M.	60–100	325*

If the patient did not react to 325 mg of aspirin, then he or she will not react to 650 mg; therefore, if no reaction occurs with the 325-mg dose, it is a negative challenge result

ACE = Angiotensin-converting-enzyme; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second.

ACE = Angiotensin-converting-enzyme; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second.

☞ Предшествующая доза перед той, на которую получили реакцию при провокационном тесте, может быть использована в качестве стартовой дозы для последующей десенсибилизации, если это требуется

Аспирин

1. Отмена ЛП с возможным влиянием на результаты тестирования (а\г, АЛТ, В2-агонисты, иГКС, сГКС)
2. Фиксация ОФВ1, а\д
3. Прием аспирина:

Table 2. Oral provocation tests with acetylsalicylic acid (ASA).

Patients with respiratory symptoms (AERD)			
Hour	Day 1	Day 2	Day 3
08:00	Placebo	ASA 3 or 30 mg	ASA 150 mg
11:00	Placebo	ASA 60 mg	ASA 325 mg
14:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 650 mg
<ul style="list-style-type: none">• Monitor pulmonary function, naso-ocular symptoms/signs• Test positive if a decrease of FEV1 \geq 20 % is observed			
Patients with urticaria and/or angioedema			
08:00	Placebo	ASA 100 mg	ASA 325 mg
10:00	Placebo	ASA 200 mg	ASA 650 mg
<ul style="list-style-type: none">• Skin scores recorded every 2 hours			

4. ТРАКТОВАНИЕ: «+» при \geq признаке: снижение ОФВ1 на 20%, ринорея, заложенность носа; кожные реакции; ССР: снижение а\д на 30% либо сист. Ниже 90 мм.рт.ст
Другое: спазмы в животе и т.д.

Провокационные тесты с другими НПВП

Ибупрофен

Увеличение доз: 5, 20, 75, 150, и 350 мг с 45-минутными интервалами.

Парацетамол

Увеличение доз: 5, 20, 50, 75, 150, и 200 мг с 45-минутными интервалами.

При отрицательном тесте еще 500 мг парацетамола (суммарная доза 1000 мг).

Или 325-650-975 мг через 1 час (зависит от продаваемых доз)

Rofecoxib

Увеличение доз: 5, 15, 40 и 60 мг (суммарная доза 120 мг)

Дескетопрофен

Увеличение доз: 5, 20, и 25 мг (суммарная доза 50 мг).

Целекоксиб

100, 200 мг через 1 час

- Альтернативным и, возможно, более безопасным провокационным тестом является назальная проба с кеторолаком
- метод не показан пациентам с тяжелой носовой непроходимостью, в том числе с выраженным полипозом.
- жидкий Кеторолак разбавляют в распылительном контейнере для интраназальных ингаляций
- Возрастающие дозы вводят с 30-минутными интервалами по схеме
- Если пациент не испытывает каких-либо назальных симптомов или бронхоспазма с кеторолаком, то пероральный прием аспирина проводится с интервалом 2-3 часа:

To prepare ketorolac: mix ketorolac 60 mg/2 mL with 2.75 mL saline solution into an empty spray bottle from the pharmacy; prime 5 sprays, then each spray actuates 1.26 mg of solution
 Instruct the patient to tilt his or her head down while spraying and sniff gently to avoid swallowing solution
 Contraindications: complete nasal obstruction

Challenge schedule:

Time	Dose
Day 1	
8:00 A.M.	1 spray (1.26 mg)
8:30 A.M.	2 sprays (1 each nostril)
9:00 A.M.	4 sprays (2 each nostril)
9:30 A.M.	6 sprays (3 each nostril)
10:30 A.M.	60 mg of aspirin
12:00 P.M.	60 mg of aspirin
3:00 P.M.	Discharge instructions
Day 2	
8:00 A.M.	150 mg of aspirin
11:00 A.M.	325 mg of aspirin
2:00 P.M.	Discharge instructions

If there is no reaction 3 hours after the 325-mg dose, then this is a negative challenge result

Диагностика

- Исследование биомаркеров

- мочевой LTE4

Мочевой уровень LTE4 может быть использован для определения фенотипа (в том числе подтипов) и для прогнозирования ответа на десенсибилизацию и прогноза

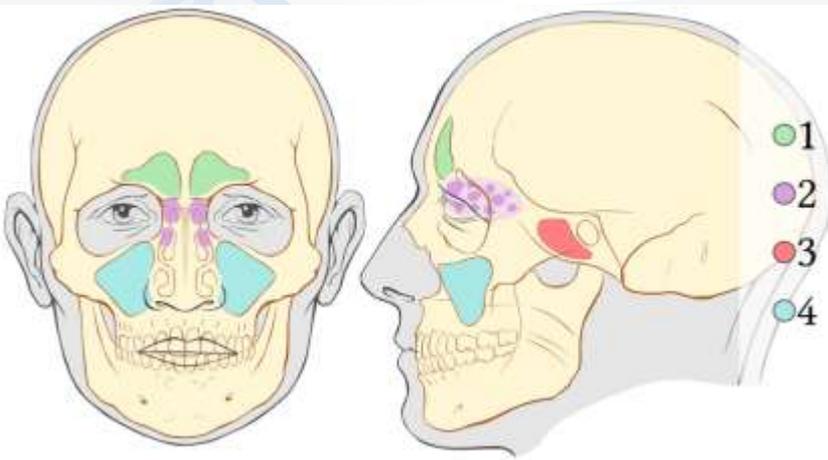
- эозинофилы мокроты / крови

Используются для определения эндотипа NERD и мониторинга эффективности лечения.

- Уровень сывороточного периостина и HLA-DPB1 (* 0301 и генетические полиморфизмы) предлагаются в качестве биомаркеров для прогнозирования фенотипов NERD.

Диагностика

- **Передняя риноскопия**
- **Дополнительные инструментальные исследования:**
 - Рентгенологическое исследование полости носа и околоносовых пазух
 - Компьютерная и магнитно-резонансная томография полости носа и околоносовых пазух
 - Эндоскопическое исследование полости носа



Параназальные пазухи:

1. лобные пазухи,
2. этмоидальные пазухи,
3. клиновидные пазухи,
4. верхнечелюстные пазухи

ЛЕЧЕНИЕ

1. Отказ от НПВП
2. Антилейкотриеновые препараты
3. Назальные ГКС
4. Десенситизация
5. Контроль БА (иГКС, сГКС)
6. Диетотерапия

1 линия

Антилейкотриеновые препараты

- Являются препаратом выбора при NERD
- Эффективны zileuton, montelukast, zafirlucast
- zileuton более эффективен в уменьшении симптомов астмы и полипоза по сравнению с montelukastом

Эффекты:

- уменьшают размер полипа,
- восстанавливают обоняние
- и улучшают как синусовые, так и астматические симптомы
- снижают концентрацию LTE4

Препараты интраназальных глюкокортикостероидов в РФ

Ингаляционные ГКС

- Эффект мометазона, флутиказона начинается уже с первого дня использования
- Наиболее изучена эффективность флутиказона пропионата при NERD
- **Местные побочные эффекты:** сухость в носу, образование корочек, непродолжительные носовые кровотечения.
- **Необходимо соблюдать правило противоположной руки:** инсуффляция в правую ноздрю осуществляется левой рукой, а в левую – правой.

Химическое название препарата	Торговое название препарата	Режим дозирования у взрослых	Режим дозирования у детей	Разрешен к применению
Беклометазона дипропионат	Насобек Ринокленил	50–100 мкг в каждую ноздрю 2–4 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 2–4 раза в день	С 6 лет
Будесонид	Тафен® назаль Бенарин	50–100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50–100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	С 6 лет Бенарин с 18 лет
Флутиказона пропионат	Назарел	100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 1 раз	С 4 лет
Мометазона фуруат	Назонекс®	100 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	50 мкг в каждую ноздрю 1–2 раза в день	С 2 лет
Флутиказона фуруат	Авамис	55 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день	27,5 мкг в каждую ноздрю 1 раз в день	С 2 лет

■ Десенсибилизация/Десенситизация

Показания:

- Профилактика рецидивов полипов носа
- Потребность в антикоагуляционной терапии
- три-четыре недели после первой операции на синусе

Условия:

- Поддерживающая доза должна приниматься ежедневно (обычно это 650 мг 2 раза в день, затем при хорошей переносимости через 6 мес дозу снижают до 325 мг 2 раза в сутки)
- Максимальная пауза – 48 часов, иначе потеря эффекта

Существует несколько протоколов десенсибилизации аспирина:

От 2 до 4-дневных протоколов для пациентов с астмой в анамнезе

быстрые (2 - 5 часовые) протоколы

Схемы десенситизации

2-дневная схема:

Challenge schedule:

Time	Day 1 Dose, mg	Day 2 Dose, mg
8:00 A.M.	20–40	100–160
11:00 A.M.	40–60	160–325
2:00 P.M.	60–100	325*

If the patient did not react to 325 mg of aspirin, then he or she will not react to 650 mg; therefore, if no reaction occurs with the 325-mg dose, it is a negative challenge result

ACE = Angiotensin-converting-enzyme; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second.

ACE = Angiotensin-converting-enzyme; FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second.

 Предшествующая доза перед той, на которую получили реакцию при провокационном тесте, может быть использована в качестве стартовой дозы для последующей десенсибилизации, если это требуется

Десенсибилизация аспирином с последующим непрерывным введением высоких доз аспирина:

-  подавляет рост назальных полипов,
-  улучшает симптомы риносинуса,
-  восстанавливает обоняние,
-  уменьшает частоту вторичных острых синусовых инфекций,
-  улучшает контроль астмы
-  уменьшает потребность в пероральных кортикостероидах

Моноклональные антитела

Омализумаб

Омализумаб успешно прошел клиническое испытание фазы III у пациентов с хроническим риноиннуитом с полипами в носу и одобрение на применение ожидается в 2020 г.

Поскольку многие пациенты с NERD не имеют клинической атопии, не ясно, играют ли ГЧНТ роль в развитие NERD.

Но терапевтический эффект от омализумаба при NERD свидетельствует о том, что активация тучных клеток является ключевым компонентом заболевания

Лечение омализумабом:

- снижает уровень мочевых цистеиниловых лейкотриенов и метаболитов простагландина D2, оба из которых вовлечены в процесс хронического воспалительного заболевания
- Подавляет симптомы со стороны верхних / нижних дыхательных путей, возникающих при пероральном приеме аспирина, что приводит к толерантности к аспирину у 62,5% пациентов с NERD.

Дупилумаб

моноклональное антитело против рецептора альфа IL-4, которое подавляет сигнальные пути IL-4 и IL-13



В 2017 году Дупилумаб был одобрен для лечения у взрослых атопического дерматита средней и тяжелой степени

В 2018 году – для лечения эозинофильной БА

В 2019 году в США - для лечения хронического риносинусита с назальными полипами

Результаты лечения дупилумабом:

- сокращение размеров полипов
- уменьшение заложенности носа
- улучшение способности ощущать запахи,
- что в целом привело к снижению потребности в ГКС и необходимости проведения хирургического лечения

Пути введения

Дупилумаб предназначен для подкожного введения в область живота (исключая зону диаметром 10 — 15 см вокруг пупка), переднюю поверхность бедра, плеча.

Дупилумаб имеет приемлемый профиль безопасности, при этом конъюнктивит является заметным нежелательным явлением, возникающим у 14–19% пациентов

Экспериментальная схема: 24 недели по 300 мг дупилумаба вводят раз в 2 недели

МЕПОЛИЗУМАБ (Нукала) Фазенра (бенрализумаб) Этокимаб

Исследования продолжаются

- Эффективность меполизумаба при лечении тяжелой эозинофильной астмы позволила предположить, что препарат будет эффективен в качестве дополнительного лечения NERD



Оперативное лечение

- Показано при полипозе без ответа на медикаменты (функциональная эндоскопическая синусная хирургия и др.)

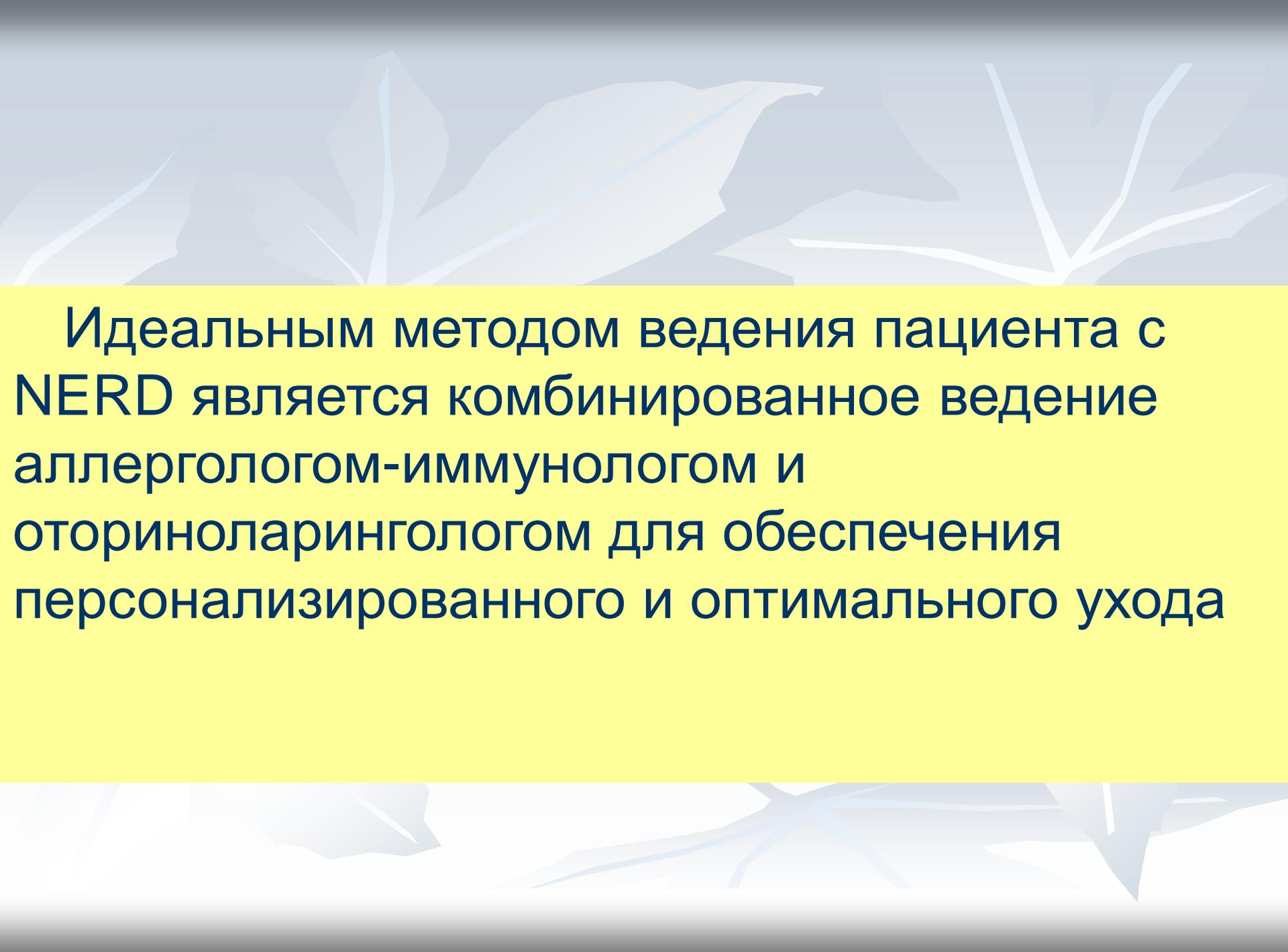
Основная цель:

- очищение пораженной ткани в пределах синоназальных полостей под эндоскопическим руководством,
- восстановление вентиляции и дренажа
- Оптимизация доставки топической терапии, в частности кортикостероидов, в эпителий околоносовых пазух

!!! Хирургическое лечение: полипоз в 90% случаев рецидивирует

Диетотерапия

- диетические салицилаты обычно не считаются триггерными факторами.
- Однако результаты последних исследований показали, что **низкосалицилатная диета** приводит к уменьшению симптомов у некоторых пациентов
- **Диета с высоким содержанием омега-3 жирных кислот и низким содержанием омега-6 жирных кислот** эффективна для лечения NERD за счет уменьшения воспаления, снижения уровня мочевого лейкотриена E4 и мочевого простагландина D 2, уменьшения симптомов риносинусита и улучшения контроля астмы
- **прекращение употребления алкогольных напитков**



Идеальным методом ведения пациента с NERD является комбинированное ведение аллергологом-иммунологом и оториноларингологом для обеспечения персонализированного и оптимального ухода

Используемая литература

- Allergy Asthma Proc. 2019 Jan 1;40(1):4-6.
doi: 10.2500/aap.2019.40.4188.

**Clinical updates in aspirin-exacerbated
respiratory disease.**

Laidlaw TM.

- [Am J Respir Crit Care Med.](#) 2020 Mar 6. doi: 10.1164/rccm.201906-1215OC. [Epub ahead of print]

Omalizumab for Aspirin-Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Randomized Trial.

[Hayashi H](#)^{1,2}, [Fukutomi Y](#)¹, [Mitsui C](#)¹, [Kajiwara K](#)¹, [Watai K](#)¹, [Kamide Y](#)¹, [Nakamura Y](#)^{1,3}, [Hamada Y](#)^{1,3}, [Tomita Y](#)^{1,2}, [Sekiya K](#)¹, [Tsuburai T](#)^{1,4}, [Izuhara K](#)⁵, [Wakahara K](#)², [Hashimoto N](#)², [Hasegawa Y](#)², [Taniguchi M](#)^{1,6}.

- [Asian Pac J Allergy Immunol.](#) 2019 Nov 3.
doi: 10.12932/AP-150619-0583. [Epub ahead
of print]

**Clinical characteristics and aspirin
desensitization in Thai patients with a
suggestive history of NSAID-exacerbated
respiratory disease.**

[Wongsa C1,](#) [Sompornrattanaphan M1,](#)
[Tantilipikorn P2,](#) [Thongngarm T1.](#)

- [Mediators Inflamm.](#) 2017;2017:8160148. doi: 10.1155/2017/8160148. Epub 2017 Aug 9.

Potential Biomarkers for NSAID-Exacerbated Respiratory Disease.

[Park H1](#), [Choi Y2](#), [Jung CG2](#), [Park HS2](#).

- [Am J Rhinol Allergy](#). 2016 Nov 1;30(6):407-413. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4370.

**Aspirin-exacerbated respiratory disease:
Prevalence, diagnosis, treatment, and
considerations for the future.**

[Kennedy JL](#)¹, [Stoner AN](#), [Borish L](#).

- [Immunol Allergy Clin North Am.](#) 2020
May;40(2):329-343. doi:
10.1016/j.iac.2019.12.002. Epub 2020 Jan 27.

**Nasal Polyposis and Aspirin-Exacerbated
Respiratory Disease.**

[Luskin K1](#), [Thakrar H2](#), [White A2](#).

- [Drugs](#). 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9. [Epub ahead of print]

Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.

[Hoy SM1.](#)

- [Med Sci \(Basel\)](#). 2019 Mar 17;7(3). pii: E45.
doi: 10.3390/medsci7030045.

**Aspirin Exacerbated Respiratory Disease:
Epidemiology, Pathophysiology, and
Management.**

[Li KL](#)1, [Lee AY](#)2, [Abuzeid WM](#)3.