

**UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**

**Dorota Myszkowska —**

**OCENA SKUTECZNOŚCI LEKÓW W ALERGII PYŁKOWEJ  
I JEJ ZALEŻNOŚĆ OD ZAWARTOŚCI  
PYŁKU ROŚLIN W AEROPLANKTONIE**

**praca doktorska**

**promotor: doc. dr hab. Krystyna Obtulowicz**

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum  
Katedra Medycyny Pracy i Chorób Środowiskowych  
Zakład Alergologii Przemysłowej**

**Kraków, 1998**

Bibl. Medyczna CM UJ



1816049608

## SPIS TREŚCI

Lp	Treść	Strona
1.	Wstęp.	3
1.1.	Rys historyczny rozwoju wiedzy o alergii pyłkowej.	3
1.2.	Objawy alergii pyłkowej i ich zależność od naturalnej ekspozycji ziarn pyłku roślin.	5
1.3.	Charakterystyka ziarn pyłku roślin.	11
1.4.	Patomechanizm alergii pyłkowej.	17
1.5.	Diagnostyka alergii pyłkowej.	22
1.6.	Farmakoterapia alergii pyłkowej.	23
1.7.	Prewencja i swoista immunoterapia w leczeniu alergii pyłkowej.	37
2.	Założenia i cel pracy.	40
3.	Materiał i metody badań.	41
3.1.	Kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych.	41
3.2.	Analizy aeropalinologiczne w latach 1992-1996.	46
3.3.	Leki objawowe stosowane u badanych chorych.	46
3.4.	Ocena skuteczności badanych leków objawowych.	50
3.5.	Metody analiz statystycznych	53
4.	Wyniki badań.	54
4.1.	Wyniki badań aeropalinologicznych przeprowadzonych w latach 1992 - 1996	54
4.2.	Skuteczność badanych leków oceniana na podstawie zmian wskaźnika objawów skorygowanego opadem ziarn pyłku roślin.	59
5.	Dyskusja.	75
6.	Wnioski.	81
7.	Streszczenie.	82
8.	Piśmiennictwo.	83

## 1. WSTĘP.

### 1. 1. Rys historyczny rozwoju wiedzy o alergii pyłkowej.

Alergia pyłkowa (AP), zwana także nieżytem pyłkowym jest schorzeniem obejmującym głównie górne drogi oddechowe i spojówki (61,65). Jej objawy pojawiają się sezonowo, w okresie wzmożonej ekspozycji na ziarna pyłku roślin. Częstość występowania choroby, jakkolwiek zróżnicowana w zależności od rejonu oceniana jest na 15-20 % populacji (65). Biorąc pod uwagę, że w latach 30-tych naszego stulecia objawy alergii pyłkowej występowały jedynie u 1% populacji (61), należy przyjąć, iż wzrost zachorowalności na ten rodzaj alergii jest bardzo szybki.

Początkowo choroba dotyczyła osób głównie z terenów rolniczych i z rodzin o skłonnościach do chorób alergicznych. Obecnie mamy częściej do czynienia z chorymi zamieszkującymi duże miasta, ośrodki przemysłowe i często bez żadnych predyspozycji rodzinnej do alergii (61). Wydaje się, że dużą rolę we wzroście zachorowalności na alergię pyłkową odgrywają zanieczyszczenia środowiska naturalnego (29, 56, 59).

Pierwsze wzmianki o chorobie podał już Botallus w roku 1565. Zarówno on, jak i inni autorzy z tego okresu jako przyczynę schorzenia wymieniają kwiaty róży, bzu, lilii, lipy. Ich woń miała wywoływać u niektórych osób bóle głowy, swędzenie w nosie i spojówkach oczu, ataki gwałtownego kichania, wydzielanie obfite śluzu itp. objawy.

Pierwszy szczegółowy opis objawów nieżytu pyłkowego przedstawił angielski lekarz John Bostock. W roku 1819 wydał on rozprawę pt. „Case of Periodic Affection of the Eyes and Chest” opartą na wieloletniej obserwacji objawów choroby u siebie samego (obejmującej okres od 8 do 46 roku życia).

W ogłoszonej w 9 lat później pracy pt. „Of the Catarrhus Aestivus or Summer Catarrh” podaje on spostrzeżenia dotyczące innych osób oraz pewne wskazówki lecznicze. W niej też po raz pierwszy używa nazwy „Hay Fever” (gorączka sienna) zgodnie z opinią ówczesnych lekarzy, że choroba jest wywoływana zapachem świeżego siana.

Prace Bostocka wzbudziły ogólne zainteresowanie innych lekarzy i zapoczątkowały wiele badań nad tym problemem. Jednak dopiero w II poł. XIX wieku rozpoczął się okres naukowych badań nad alergią pyłkową.

W roku 1873 C. H. Blackley i Wilson wykazali zależność pomiędzy nasileniem się objawów choroby, a liczbą ziarn pyłku roślin znajdujących się w powietrzu. Blackley ogłosił wyniki swych 14-to letnich obserwacji w pracy pt. „Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivalis” (65). Badania przeprowadzone przez niego polegały głównie na wywoływaniu objawów choroby u chorej osoby poza sezonem wzmożonego występowania ziarn pyłku przez ich wprowadzanie bezpośrednio na spojówkę oka, śluzówkę języka, warg i gardła. Wykazał w nich także, że zdolność wywoływania choroby posiadają wszystkie pyłki, a jedynie stopień nasilenia objawów bywa różny u różnych chorych.

W 1906 roku C. Von Pirquet wprowadził termin *alergia*, a w rok później Wolf-Eisner nazwał to schorzenie znane jako gorączka sienna *alergią pyłkową*.

Kolejnym doniosłym osiągnięciem w badaniach nad *alergią pyłkową* było zastosowanie leczenia wyciągami wodnymi z pyłku roślin u chorych z objawami tej choroby dając początek swoistej immunoterapii. Dokonali tego Freeman i Noon w roku 1911. Dzisiaj metoda ta, zwana też odczulaniem jest stosowana w leczeniu alergii pyłkowej, alergii na roztocza kurzu domowego, naskórek zwierząt i jad owadów (44, 57). Od tego czasu zainteresowanie problemem alergii pyłkowej szybko wzrastało i obejmowało badania związane zarówno z jej przyczyną, rozpoznawaniem, a przede wszystkim leczeniem.

W Polsce zaczęto się zajmować problemem alergii pyłkowej w latach 30-tych naszego stulecia. Badania nad tym schorzeniem, jego rozpoznawaniem i leczeniem podjęto na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego, a ich wynikiem była praca „O nieżycie pyłkowym „ (65) wydana w roku 1939 przez prof. Mieczysława Obtulowicza. Ujmuje ona historycznie rozwój wiedzy na temat etiopatogenezy, kliniki i leczenia nieżyty pyłkowego. Zawiera wiele sformułowań aktualnych do dnia dzisiejszego.

## 1. 2. Objawy alergii pyłkowej i ich zależność od naturalnej ekspozycji ziarn pyłku roślin.

Alergia pyłkowa ujawnia się zazwyczaj między 15 a 40 rokiem życia (76). Rzadko pierwsze objawy występują we wczesnym dzieciństwie i w wieku podeszłym.

Wielu chorych posiada skłonności rodzinne do alergii, choć ostatnio wzrasta liczba chorych bez tych predyspozycji.

Do charakterystycznych objawów choroby (57, 64) należą:

- nieżyt błony śluzowej nosa i gardła, występujący prawie u 100% chorych,
  - nieżyt spojówek, którego częstość ocenia się na 90 % chorych,
  - napady duszności astmatycznej, które zwykle pojawiają się w toku naturalnego rozwoju choroby, po kilku latach trwania sezonowego nieżyty błony śluzowej nosa i spojówek. Rzadko mogą one wystąpić jako jedyny objaw choroby łatwo wikłający się zapalnym odczynem górnych dróg oddechowych i tkanki płucnej.
- Objawy oczne manifestują się łzawieniem, światłowstrętem, pieczeniem oczu, przekrwieniem spojówek, obrzękiem powiek i bólem gałek ocznych.

Napady astmy pyłkowej występują u około 30% chorych z alergią pyłkową, zwykle po kilku latach jej trwania lub przy silniejszej ekspozycji chorego na opad pyłku roślin (76).

Zmiany skórne (wyprysk, pokrzywka kontaktowa) i dolegliwości z przewodu pokarmowego o charakterze kolki, nieżyty żołądka i jelit pojawiają się nieregularnie u części chorych. Wystąpienie tych ostatnich łączy się zwykle z reakcją krzyżową chorego na pokarmy posiadające alergeny podobne do alergenów pyłku roślin ( np. prophilinę ). Do pokarmów tych należą: jabłka, orzechy, surowe warzywa (25, 61).

Coraz częściej u chorych z alergią pyłkową zwraca się uwagę na zespół alergii jamy ustnej (OAS - Oral Allergy Syndrome), będący ostrym odczynem anafilaktycznym na pokarm spożyty przez chorego krzyżowo reagujący z uczulającym alergenem pyłkowym (68).

Do obrazu chorobowego tego zespołu należą:

- zmiany wokół ust o charakterze pokrzywki kontaktowej po zetknięciu się skóry z pokarmem,
- obrzęk warg i języka,
- świąd jamy ustnej,
- zmiany pęcherzowe błony śluzowej jamy ustnej,
- objawy podrażnienia błony śluzowej żołądka i jelit.

Zdolność do tego typu reakcji u chorych z alergią pyłkową, indukowana wysiłkiem, może pojawić się jako food dependent exercise-induced anaphylaxis-FDEIA.

Podsumowując można stwierdzić, że objawy alergii pyłkowej stanowią spójny zespół wielonarządowy dobrze korelujący ze stopniem narażenia (10).

Powiązanie przyczynowe objawów choroby spowodowało zainteresowanie opadem ziarn pyłku wśród lekarzy i współpracujących z nimi botaników. Od czasów Blackley'a prowadzono systematyczne obserwacje fenologiczne i całoroczne badania aeropalinologiczne, początkowo metodą grawimetryczną, potem metodą wolumetryczną.

Na podstawie tych obserwacji powstawały kalendarze fenologiczne i kalendarze opadu aeroplanktonu. Pozwoliło to na systematyczne badania zależności objawów alergii pyłkowej od rodzaju i nasilenia opadu.

Informacje zawarte w kalendarzach dla danego rejonu pozwalają stwierdzić:

- jakie rośliny o działaniu alergizującym występują na danym obszarze,
- kiedy pojawiają się w powietrzu ziarna pyłku poszczególnych roślin, (okres trwania sezonu pylenia),
- jak intensywna jest zawartość ziarn pyłku w atmosferze w sezonie pylenia (można uwzględnić poszczególne dni, a nawet godziny).

Początkowo opierano się głównie na badaniach fenologicznych, obserwując w odstępach pięciodniowych fazy rozwojowe wybranych gatunków roślin. Wyniki tych badań zestawione w postaci spektrów pozwalały na dokładną ocenę, w jakim okresie sezonu wegetacyjnego i z jakimi pyłkami stykają się mieszkańcy danego regionu (31).

Dopiero jednak badania aeropalinologiczne dały pełny, dokładny obraz tego jakie ziarna pyłku występują w powietrzu i w jakich ilościach. Początki aeropalinologii sięgają I-szej połowy XVIII-go wieku. W roku 1762 Walerius wydał w Uppsali rozprawę o deszczu siarczanym, budzącym do dziś niepokój, zwłaszcza wśród niedoinformowanych ludzi z rejonów uprzemysłowionych. Już w tamtych czasach, po zbadaniu opadu wykazał, że tworzą go ziarna pyłku sosny i leszczyny nadając mu kolor żółcisty. Twórcami nowoczesnej aeropalinologii są: R. P. Wodehouse w Ameryce, a H. A. Hyde i D. A. Williams w Anglii.

W Polsce badania nad współczesnym opadem ziarn pyłku prowadzili: M. Bremówna, M. Sobolewska, następnie J. Dyakowska. Pierwsze kalendarze opadu rocznego pojawiły się w latach 70-tych. Oparte były na metodzie grawimetrycznej i dotyczyły danych z terenu Warszawy (Dąbrowski, Zawisza), Łodzi (Buczyłko) oraz Bydgoszczy (Gniazdowski). Systematyczne badania aeropalinologiczne rozpoczęto w Krakowie w 1982 roku na Uniwersytecie Jagiellońskim, w ramach międzywydziałowej współpracy (Wydziału Biologii i Nauki o Ziemi i Wydziału Lekarskiego), pozwalającej na udział w nich zarówno botaników, jak i lekarzy (Szczepanek, Obtułowicz).

W roku 1985 utworzono w Krakowie pierwszą w kraju uniwersytecką stację pomiaru aeroplanktonu metodą wolumetryczną, włączoną do siatki europejskiej z siedzibą w Wiedniu (33).

Od 1988 roku poprzez Ośrodek Badania Alergenów Środowiskowych w Warszawie, utworzony przez dr Piotra Rapiejko, przekazywane są w telewizji i prasie informacje z sieci krajowej o opadzie w sezonie objawów alergii pyłkowej (74, 75). Pierwszy komunikat ukazał się w „Expresie Ilustrowanym” w 1989 roku.

Obecnie istnieje w kraju pięć uniwersyteckich ośrodków (Kraków, Warszawa, Gdańsk, Rzeszów, Poznań), gdzie prowadzone są obserwacje palinologiczne w ścisłej współpracy z placówkami medycznymi. Informacje o natężeniu występowania ziarn pyłku służą do opracowywania aktualnych prognoz i kalendarzy pylenia dla całego kraju i poszczególnych regionów, a także są przesyłane do europejskiej sieci i wykorzystywane są do opracowywania prognoz dla Europy (26).

Znajomość aktualnego natężenia ziarn pyłku umożliwia prowadzenie właściwej profilaktyki, efektywnego leczenia objawowego oraz immunoterapii swoistej. Ułatwia rozpoznanie alergii pyłkowej, zastosowanie właściwych leków przed wystąpieniem objawów ( np. KGDS ), ocenę skuteczności terapii (73).

Na podstawie obserwacji fenologicznych i badań palinologicznych wykazano (31), że w Polsce istnieją cztery okresy występowania ziarn pyłku:

- okres wczesno-wiosenny - rozpoczyna się już w I-szej połowie lutego i trwa do końca maja, w atmosferze dominują ziarna pyłku drzew (olcha, leszczyna, brzoza, sosna, wierzba),
- okres późno-wiosenny i wczesno-letni - rozpoczyna się pojawianie ziarn pyłku traw, występują jeszcze ziarna sosny,
- okres letni - dominują w nim trawy, występują w niewielkich ilościach ziarna pyłku lipy, zaczynają się pojawiać ziarna pyłku innych roślin zielnych (babki, szczaw, pokrzywa),
- okres wczesno-jesienny - kończy się okres występowania ziarn pyłku traw, dominują ziarna pyłku innych roślin zielnych (bylice, ambrozja, komosa, babki).

W poszczególnych rejonach Polski zaznaczają się różnice dotyczące gatunków występujących roślin i okresów ich pylenia, co ma istotny wpływ na cechy regionalne opadu i objawy alergii pyłkowej u chorych.

Prowadzenie stałych całorocznych pomiarów metodą wolumetryczną oceniającą stężenie ziarn pyłku danej rośliny w m<sup>3</sup> powietrza na dobę pozwoliło wykazać znaczną zmienność natężenia zawartości ziarn pyłku poszczególnych roślin w kolejnych latach. Ma to istotny wpływ na obecność i nasilenie się objawów alergii pyłkowej u chorych. Badania nad alergią pyłkową zostały poszerzone o nowe informacje.

Na ich podstawie można stwierdzić, że w naszym kraju dominuje alergia na ziarna pyłku traw (Poaceae) (11, 60, 63, 64), wyjaśnić problem topoli (61), ocenić stan obecny i zagrożenie problemem alergii na ziarna pyłku ambrozji w naszym kraju (61, 62), ujawnić wysokie stężenia spor Cladosporium i Alternaria towarzyszące w sezonie pylenia roślin, których rola w rozwoju objawów u chorych z alergią pyłkową nie jest do chwili obecnej wyjaśniona (61).



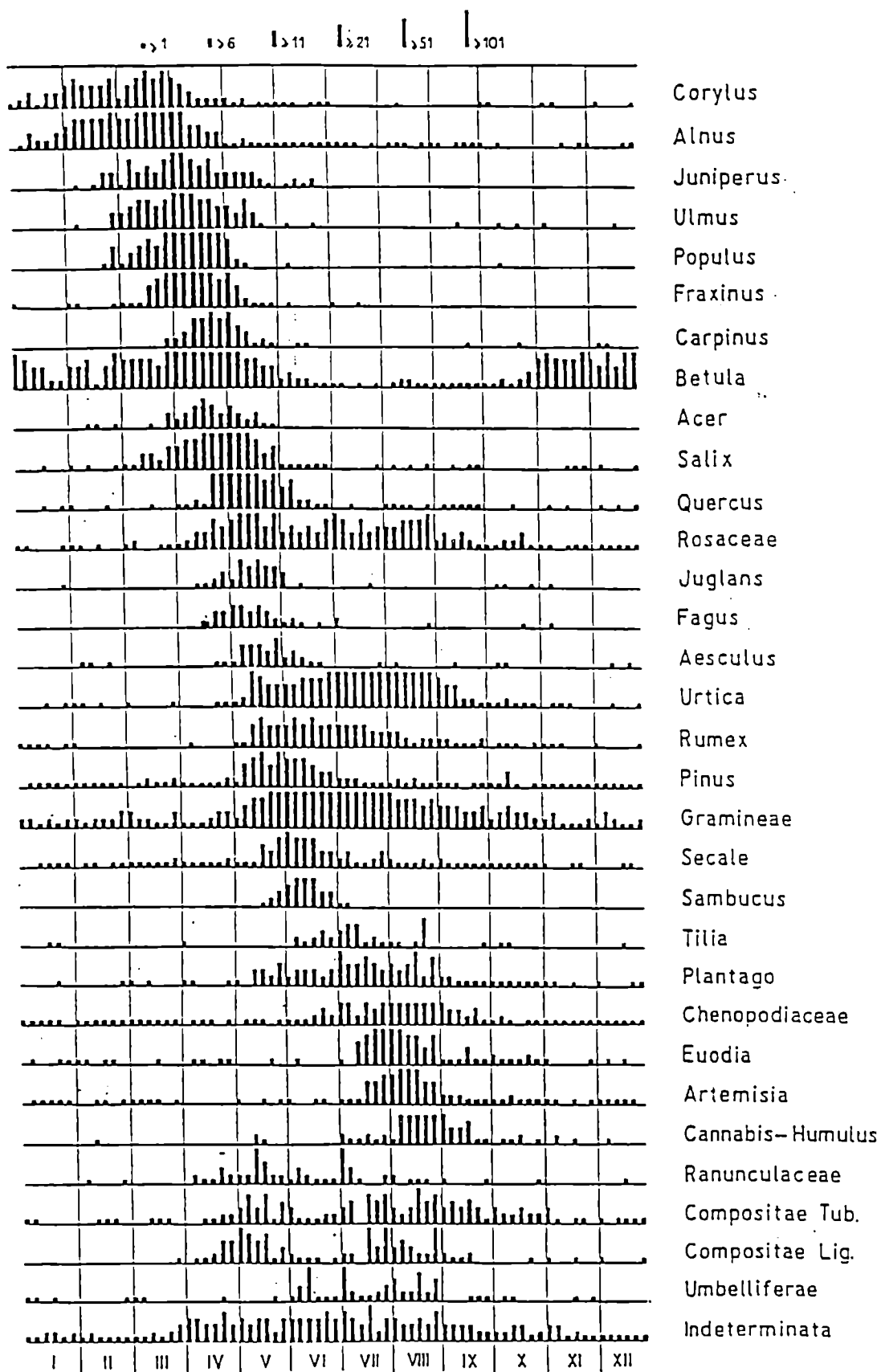
W poszczególnych rejonach Polski zaznaczają się różnice w gatunkach występujących roślin, jak i okresach ich pylenia. Z reguły sezon pojawiania się ziarn pyłku roślin rozpoczyna się na południu Polski i przesuwa się w kierunku północnym, w odstępie około dwóch tygodni (74).

Wnikliwe, całoroczne, wieloletnie obserwacje prowadzone w ramach współpracy palinologiczno-klinicznej posłużyły do opracowań kolejnych kalendarzy pylenia dla terenu Krakowa. Najbardziej obszernym jest kalendarz uwzględniający dane z 10-ciu lat (1982-1991) (Ryc.1). Na jego podstawie można stwierdzić jak przesuwały się okresy pojawiania się ziarn pyłku drzew, traw, roślin zielnych w obrębie całego roku w tym rejonie (81).

Kalendarz obejmuje 32 taksony, których ziarna występują co roku na badanym terenie i większość z nich posiada właściwości alergizujące.

Roczny cykl pojawiania się ziarn pyłku roślin rozpoczyna się już w styczniu. Jako pierwsze obserwowano ziarna pyłku olchy (*Alnus*) i leszczyny (*Corylus*). Największe nasilenie osiągają one w drugiej i trzeciej dekadzie marca. Ziarna pyłku jałowca (*Juniperus*), wiązu (*Ulmus*), topoli (*Populus*), cisu (*Taxus*) i jesionu (*Fraxinus*) występują w powietrzu od trzeciej dekady lutego. Maksymalne natężenie osiągają one w kwietniu. Grab (*Carpinus*), kłon (*Acer*), wierzba (*Salix*) i brzoza (*Betula*) rozpoczynają okres pylenia w kwietniu a najwyższe wartości osiągają w drugiej połowie miesiąca. Ziarna brzozy mogą się jeszcze dodatkowo pojawiać w dwóch ostatnich miesiącach cyklu rocznego. W drugiej dekadzie kwietnia i w maju obserwowane były ziarna pyłku dębu (*Quercus*), buka (*Fagus*), orzecha (*Juglans*), kasztanowca (*Aesculus*) oraz sosny (*Pinus*). Najpóźniej z ziarn pyłku drzew obserwuje się ziarna lipy (*Tilia*) (przełom czerwca i lipca).

Od początku czerwca dominują ziarna pyłku roślin zielnych, takich jak: trawy (*Graminae*), szczaw (*Rumex*), babki (*Plantago*), pokrzywa (*Urtica*), rodzina Złożone (*Compositae*). Sezon intensywnego występowania ziarn pyłku roślin kończy się zazwyczaj w trzeciej dekadzie września.



Ryc. 1. Kalendarz pyłkowy opracowany na podstawie średnich ilości ziarn pyłku z okresów 5-cio dniowych z lat 1982-1991 (Szczepanek, Kraków) (81).

### 1. 3. Charakterystyka ziarn pyłku roślin.

Przyczyną alergii jest reakcja osoby uczulonej na alergeny zawarte w ziarnach pyłku roślin unoszących się w powietrzu. Dolegliwości u chorych pojawiają się nagle, wraz z rozpoczęciem się okresu pylenia roślin i ustępują razem z jego zakończeniem.

W zależności od rejonu świata mamy do czynienia z dominującymi ziarnami pyłku określonych roślin. W Ameryce głównym zagrożeniem są ziarna pyłku ambrozji (*Ambrosia*) (20, 22, 62, 77), w Australii ziarna żyta (*Secale*) (41), a w Europie ziarna traw (*Poaceae*) (16, 17).

Nie wszystkie rośliny produkują ziarna pyłku o właściwościach alergogennych. Aby dana roślina wytwarzała ziarna pyłku o działaniu uczulającym musi wykazywać pewne charakterystyczne cechy (53, 54, 77). Jest to zazwyczaj roślina wiatropylna, szeroko rozpowszechniona na danym terenie i produkująca duże ilości ziarn pyłku.

Ziarna pyłku wykazujące cechy alergizujące muszą zawierać substancje alergogenne i mieć odpowiednią średnicę (15-50  $\mu$ ). Ziarno musi być lekkie, aby mogło łatwo się unosić w powietrzu. Te ziarna, które posiadają wyżej wymienione cechy mogą osiągać wysokie stężenia substancji alergogennej, co ułatwia jej działanie chorobotwórcze (53).

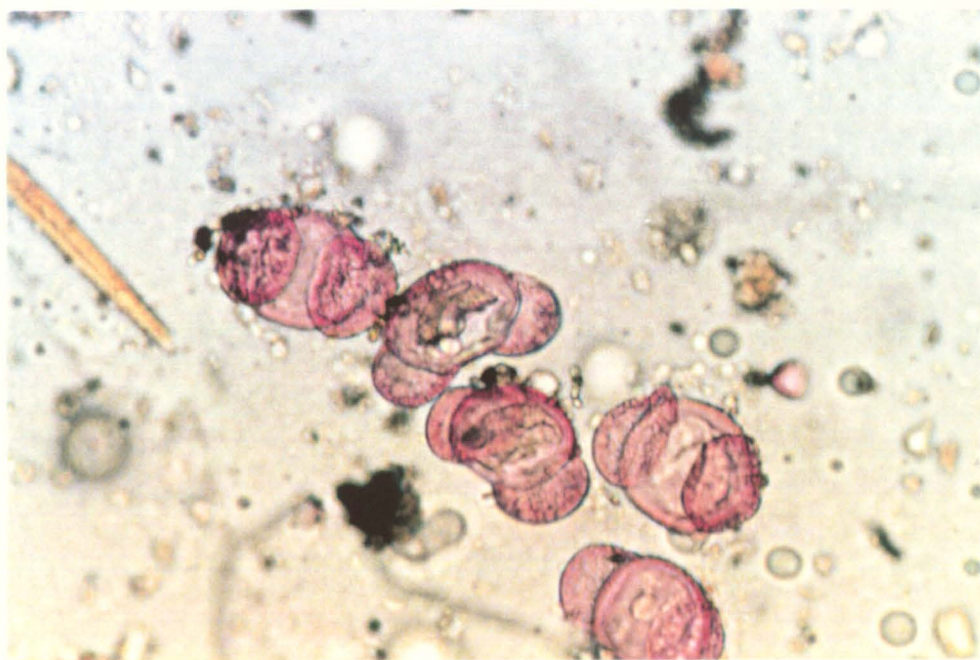
Liczba ziarn pyłku niezbędna do wywołania reakcji alergicznej nie jest do końca oznaczona. Badania wykazują, że liczba ta jest różna w zależności od wcześniejszej ekspozycji. Ilość ziarn pyłku niezbędna do wywołania objawów na początku sezonu pylenia jest większa niż pod jego koniec. Jest to zjawisko określane jako *priming effect* (74), czyli efekt poprzedzający.

Większość badaczy uważa, że progowym stężeniem niezbędnym do wywołania objawów uczuleniowych u osób nadwrażliwych jest około 40 ziarn pyłku w 1 metrze sześciennym powietrza (74). U osób mniej wrażliwych do wywołania objawów chorobowych konieczna może być 4-10-krotnie większa ekspozycja (82).

Ryciny 2a, 2b i 2c przedstawiają wybrane ziarna pyłku roślin.



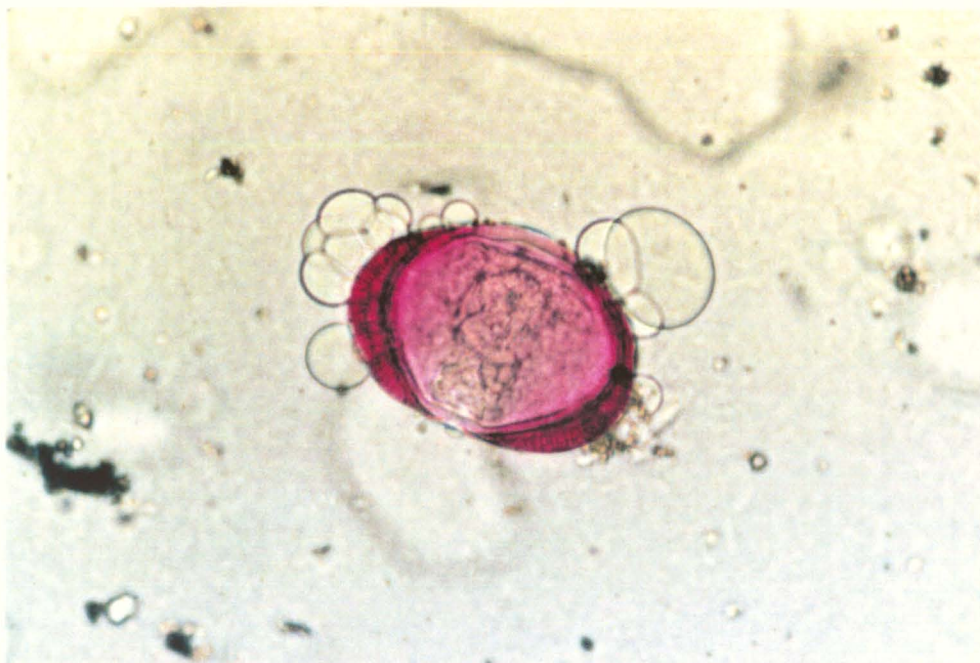
BETULA (Brzoza)



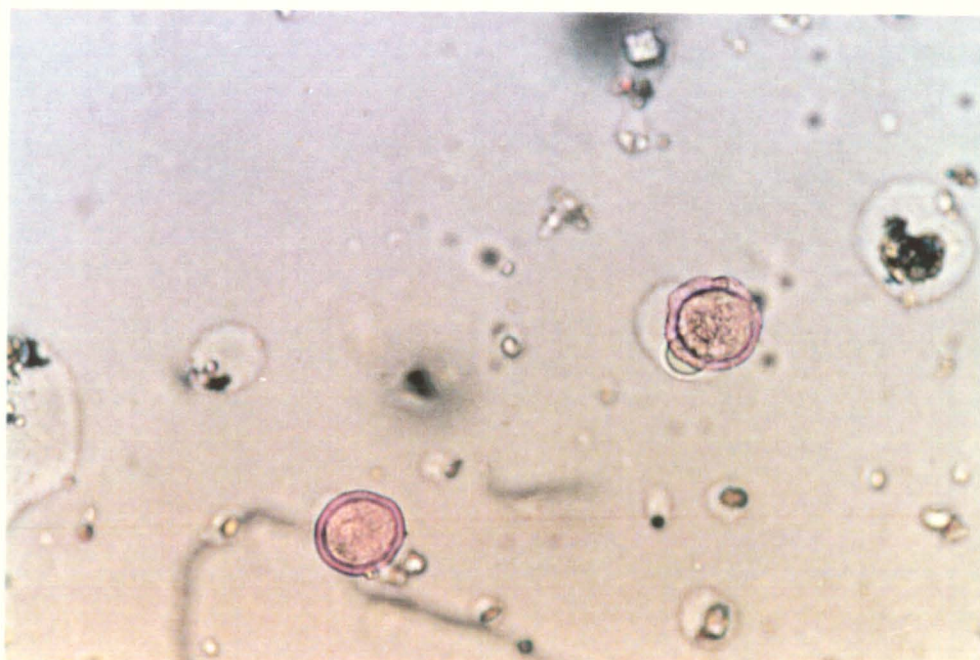
PINUS (Sosna)

Ryc. 2a. Zdjęcia ziarn pyłku roślin (Betula, Pinus) w preparatach mikroskopowych (pow. 400x) - materiał własny.





PICEA (Świerk)



POPULUS (Topola)

Ryc. 2b. Zdjęcia ziarn pyłku roślin (Picea, Populus) w preparatach mikroskopowych (pow. 400x) - materiał własny.



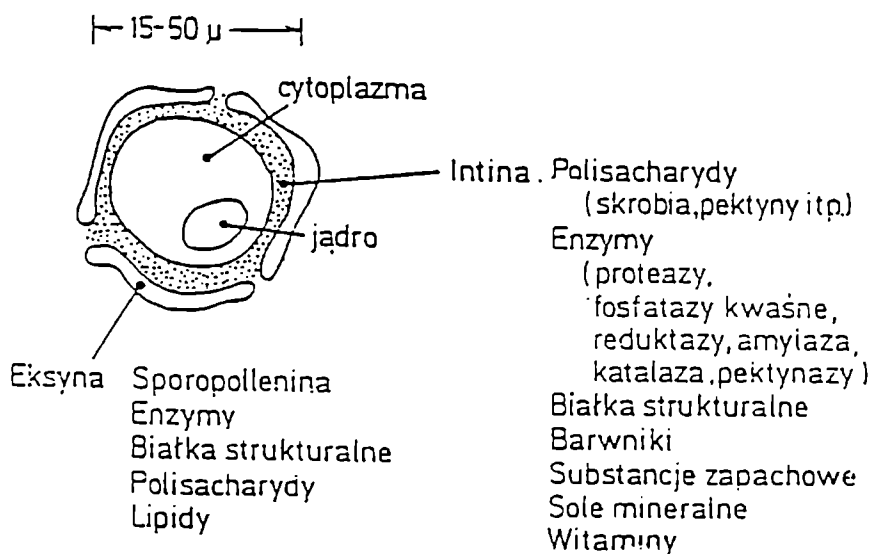
POACEAE (Trawy)



CHENOPODIACEAE ( Komosowate )

Ryc. 2c. Zdjęcia ziarn pyłku roślin (Poaceae, Chenopodiaceae) w preparatach mikroskopowych (pow. 400x) - materiał własny.

Pyłek roślin (20) stanowi zbiór ziarn (Granum pollinarium), będących męskimi komórkami rozrodczymi, złożonymi z jądra i protoplazmy. Ich strukturę tworzą błony intyna, eksyna, a czasami także perina (Ryc. 3).



Ryc. 3. Budowa ziarna pyłku (Granum pollinarium). Wg Obtułowicz K. 1988. Alergia pyłkowa. Programowanie i monitorowanie swoistej immunoterapii. Folia Med. Cracoviensia. 22, 1/2.

**Intyna** zawiera polisacharydy, białka strukturalne i białka o charakterze enzymów, barwnik glikozydowy, kallozę, substancje zapachowe, sole mineralne (5, 41, 43).

**Eksyna** ma rusztowanie z karotenowego polimeru, zwanego sporopolleniną. Jest zbudowana z wyjątkowo odpornych składników organicznych. Ogrzanie do temp. 300 C, albo stężone kwasy lub zasady pozostają prawie bez wpływu na eksynę (22). Dzieli się ona na warstwę wewnętrzną (endoeksyna) i zewnętrzną (ektoeksyna). Podobnie jak intyna zawiera białka strukturalne i enzymatyczne oraz otoczkę kallozową. Według niektórych autorów (34) w niej właśnie lokalizują się substancje odpowiedzialne za odczyny alergiczne. Czasami pokrywa ją jeszcze płaszcz lipidów, wosków i olejków, a także środowiskowych biernie przenoszonych substancji i łatwo przylegających do nierównej powierzchni ziarn (59).

Alergeny zawarte w ziarnach pyłku są białkami niskocząsteczkowymi, słabymi immunogennie, różnie wrażliwymi na działanie enzymów proteolitycznych i na trawienie. Istotne dla nich są białkowe wiązania N-glikozydowe oraz ich wewnętrzna struktura przestrzenna. Są odporne na działanie 8M mocznika, a ich ciężar cząsteczkowy jest większy od 10 000 (57). Ich wiązanie z przeciwciałem wymaga obecności jonów metali, zwłaszcza  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$ . Spośród wielu substancji antygenowych w ziarnach pyłku jedynie kilka ma właściwości alergogenne, dające reakcje skórne u uczulonych zwierząt (6).

Struktura chemiczna alergenów pyłku roślin, czyli antygenów zdolnych do wywoływania alergii pyłkowej, dzięki postępowi technik biologii molekularnej została w znacznym stopniu poznana.

Są to substancje białkowe, wysokocząsteczkowe, o masie cząsteczkowej w zakresie 10-40 kDa (76). Część z nich ma domieszkę cukrowców. Niektóre z nich to białka enzymatyczne, transportujące lub strukturalne. Szczególną grupę stanowią profiliny, białka kontrolujące polimeryzację aktyny, obecne w różnych roślinach m. in. w ziarnach pyłku brzozy, tymotki. Mogą one być przyczyną reakcji krzyżowej u chorych z alergią pyłkową.

Alergeny ziarn pyłku roślin dzielą się na: główne, uczulające 50% chorych z alergią pyłkową, oznaczane cyfrą rzymską, np. Bet. v.I., Amb. a. I. i słabe. Najbardziej znane alergeny pyłkowe wg Jakóbiaka (35) przedstawiono poniżej:

#### 1. alergeny pyłku traw:

Lolium perenne (życica trwała)	Lol p I, II, III, IV, X (cytochrom C)
Phleum pratense (tymotka łąkowa)	Ph p V, VI, VII, VIII, profilina II
Poa pratensis (wiechlina łąkowa)	Poa p X (cytochrom C)



## 2. alergeny pyłku drzew:

Alnus (olcha)	Aln i I
Betula verrucosa (brzoza)	Bet v I, II (profilina)
Corylus (leszczyna)	Cor a I

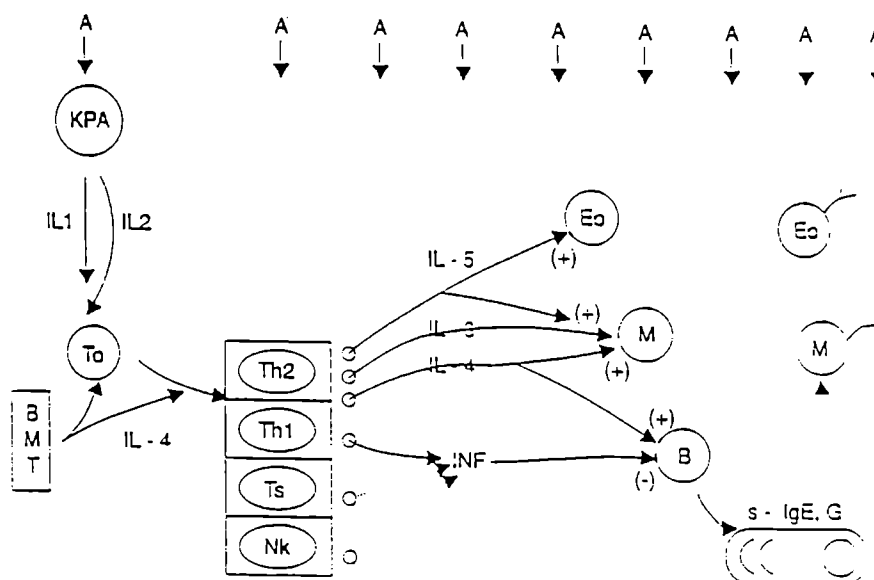
W ziarnach pyłku ambrozji, będących główną przyczyną alergii pyłkowej w Stanach Zjednoczonych zidentyfikowano 2 główne alergeny E i K, o ciężarze cząsteczkowym ok. 38 000. Alergen E jest bardziej aktywny i odpowiada za 90% aktywności alergogennej ziarna (13).

### 1.4. Patomechanizm alergii pyłkowej.

Ziarna pyłku roślin, będące główną przyczyną wystąpienia objawów alergii pyłkowej osadzają się na skórze i błonach śluzowych oka, nosa i jamy ustnej. W czasie oddychania przenikają do niższych dróg oddechowych i są połykane ze śliną. Ponieważ zarodniki większości roślin mają średnicę od 10-40  $\mu\text{m}$ , tylko nieliczne z nich mogą przedostać się do końcowych oskrzelików. Większość ziarn pyłku umiejscawia się na błonie śluzowej nosa, gdzie znajdujący się w wydzielinie lizozym powoduje strawienie ich otoczki białkowej. Uwalniane z ziarn substancje białkowe zostają następnie aktywnie wchłaniane. Obecność obcogatunkowego białka u osób nadwrażliwych powoduje określoną odpowiedź immunologiczną. W przypadku pyłkowicy mamy do czynienia z reguły z reakcją alergiczną typu natychmiastowego (reakcja typu I Gella i Coombsa) (13).

Ziarno pyłku i substancje w nim zawarte są w pełni tolerowane przez ustrój zdrowy. Wydaje się, że jedynie przenoszone na powierzchni ziarn zanieczyszczenia środowiskowe mogą dawać podrażnienie oczu i skóry np. pod postacią odczynów rumieniowo-obrzękowych lub tzw. powietrzno pochodnego wyprysku (17).

Ujawnienie objawów alergii pyłkowej poprzedza okres czynnej alergizacji chorego. Polega ona na tym, że w toku kontaktów chorego z antygenami ziarn pyłku dochodzi do zaburzeń reakcji odporności (Ryc.4) obejmującej nieprawidłowe prezentowanie antygeny ziarn ustrojowi i kolejno nieprawidłowe różnicowanie się limfocytów TLT prowadzące ostatecznie do wzrostu limfocytów T h2 i obniżenia liczby limfocytów T h1 i supresorowych.



KPA – komórka prezentująca antygen

A – antygen (alergen)

T – limfocyt T, To – limfocyty nie zróżnicowane, Ts – limfocyt hamujący Th – limfocyt pomocniczy, Nk – limfocyt cytotoksyczny (*natural killer*)

B – limfocyt B

M – mastocyt

Eo – eozynofil

INF – interferon

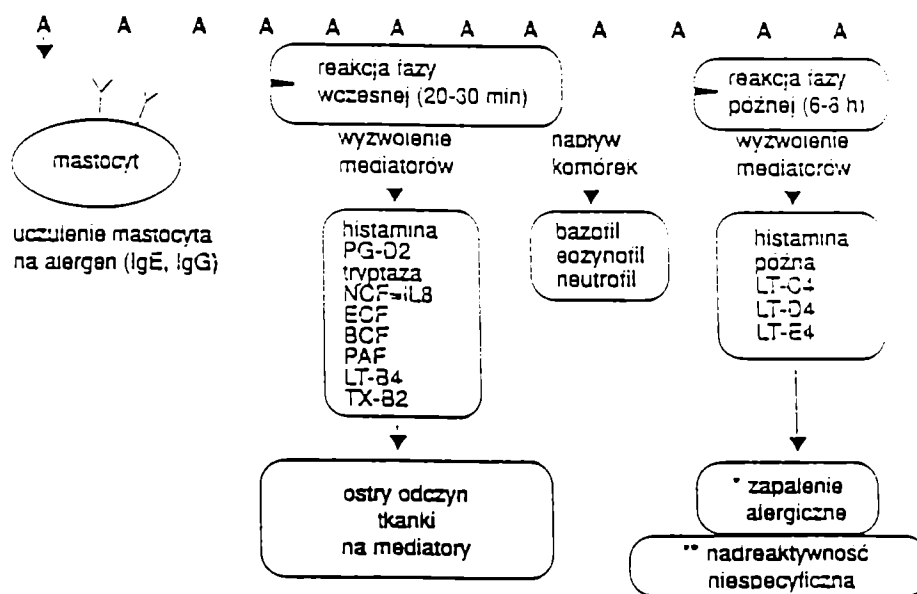
s-Ig – swoista immunoglobulina

Ryc. 4. Patomechanizm alergii. Wg Farmacja Polska. Tom 53. Nr 7. 1997.

Wynikiem tego jest pobudzenie limfocytów BLB do produkcji swoistych alergenowo immunoglobulin, zwykle z grupy E (IgE), rzadziej z grupy immunoglobulin G (IgG). Immunoglobuliny te opłaszczają mastocyty ustroju

znajdujące się w warstwie podśluzowej błon śluzowych i czynią je wyjątkowo wrażliwymi na kolejny kontakt z alergenami ziarn. Ustrój jest gotów do reakcji alergicznej w stopniu zależnym od ilości uwrażliwionych komórek, poziomu swoistych alergenowo przeciwciał oraz ilości alergenu działającego na ustrój (45).

Sam proces uwrażliwiania rozwija się pod wpływem kolejnych kontaktów chorego z alergenem (Ryc.4). Dochodzi do uwrażliwienia swoistymi alergenowo przeciwciałami także innych komórek ustroju, takich jak: limfocyty T i B, eozynofile, bazofile, makrofagi, płytki krwi, komórki Langerhansa i rozwoju odczynu alergicznego wywołanego oddziaływaniem na chorego substancji z nich wyzwolonych (mediatorów). Przy systematycznym oddziaływaniu alergenu na organizm prowadzi to do rozwoju alergicznego zapalenia w tkance (Ryc. 5) chorego narządu.

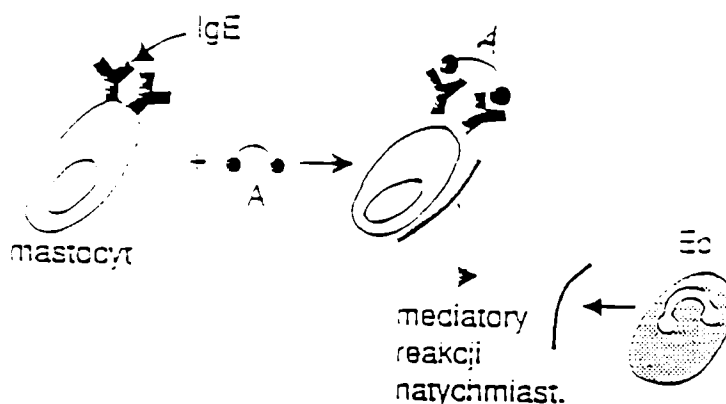


Reakcja fazy wczesnej i późnej alergii typu I.

A – antygen (alergen), PG – prostaglandyna, CF – czynnik chemotaktyczny (N – neutrofilowy, E – eozynofilowy, B – bazoofilowy), PAF – czynnik aktywacji płytek, LT – leukotien, TX – tromboksan

W modelu doświadczalnym alergii leżącym u podłoża alergii pyłkowej mamy do czynienia początkowo z uwrażliwionym mastocytem (Ms). Swoista alergenowo immunoglobulina E (IgE), rzadziej IgG4 łączy się z uwrażliwionymi komórkami (głównie mastocytami i bazofilami) poprzez receptory o wysokim powinowactwie (FceRII) lub z innymi komórkami (limfocyty T, limfocyty B, makrofagi, eozynofile, płytki krwi, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne) poprzez receptor (Fce RII, CD23) o niskim powinowactwie do niej.

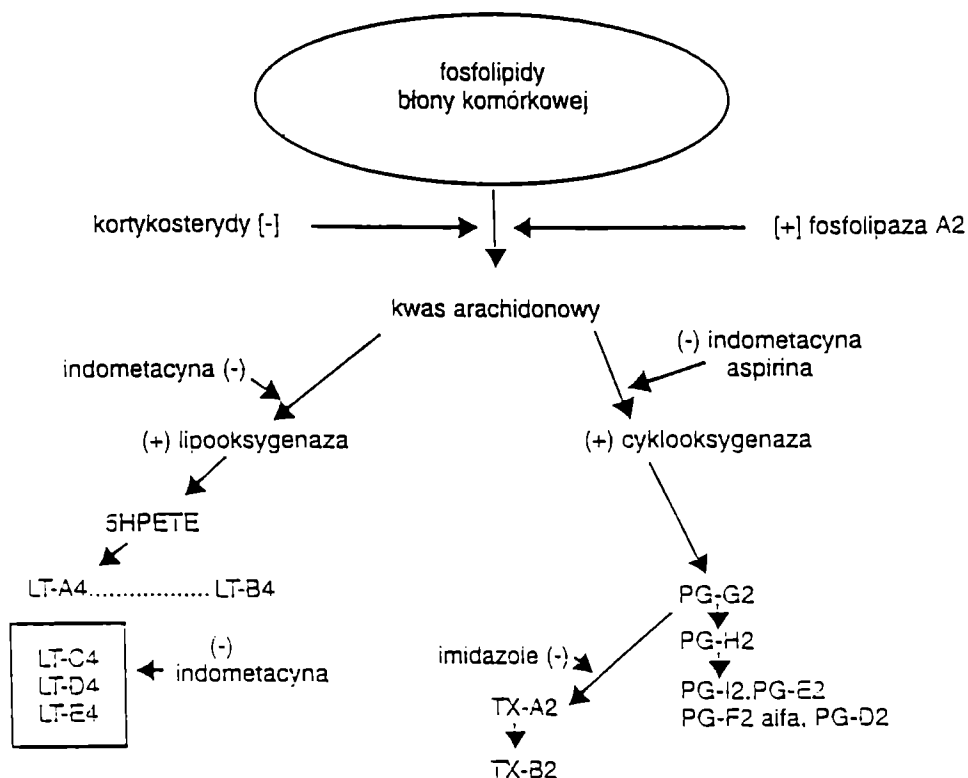
Kolejna ekspozycja alergenem prowadzi do mostkowania alergenem (Ryc.6) dwóch cząstek swoistej IgE związanych z uwrażliwioną komórką i wówczas następuje degranulacja tej komórki, uwolnienie mediatorów z jej granulacji oraz mediatorów generowanych w jej błonie komórkowej (Ryc. 7).



Ryc. 6. Mostkowanie alergenem dwóch cząstek swoistej IgE. Wg Obtulowicz K. 1996. Alergologia praktyczna. Wyd. CMUJ Kraków.

W tkance pojawia się tzw. wczesna faza reakcji natychmiastowej spowodowana wyzwoleniem z mastocyta mediatorów preformowanych (Ryc. 5) z granulacji takich jak: histamina, tryptaza, czynniki chemotaktyczne dla innych komórek zapalnych (eozynofilów, neutrofilów, bazofilów), cytokiny, enzymy oraz generowanych w błonie komórkowej wskutek pobudzenia metabolizmu kwasu

arachidonowego w tej reakcji. Do tych ostatnich należą: leukotrieny (C4, B4, D4, E4), prostaglandyn zwłaszcza PGD<sub>2</sub>, tromboksanu A<sub>2</sub> i inne.



Ryc. 7. Fosfolipidy błonowe, kaskada kwasu arachidonowego i mediatory zapalne powstające w toku ich przemian. Wg Obtulowicz K. 1996. Alergologia praktyczna. Wyd. CMUJ. Kraków.

Pojawiają się objawy związane z wczesną fazą reakcji natychmiastowej pod postacią wodnistego kataru, kichania, łzawienia, świądu.

W miarę powtarzającej się ekspozycji alergenów odczyn alergiczny rozwija się, pojawia się tzw. późna faza odczynu natychmiastowego (Ryc. 5) i z nią przewlekłe zapalenie alergiczne tkanki objętej odczynem. Reakcja ta pojawia się w modelu doświadczalnym około 6-8 godzin po ekspozycji alergenu. W odczynie dominują eozynofile, bazofile, neutrofile, limfocyty (39, 57, 84). Wyzwolone z nich mediatory zapalne (wtórna histamina oraz mediatory generowane w błonie komórkowej jak w fazie natychmiastowej z wyjątkiem PGD<sub>2</sub>) są odpowiedzialne za alergiczny odczyn zapalny tkanki. Wraz z nim rozwija się często nadreaktywność niespecyficzną tkanki, dodatkowo nasilająca objawy choroby.

## 1. 5. Diagnostyka alergii pyłkowej.

W rozpoznaniu alergii pyłkowej istotne jest stwierdzenie obecności u chorego nawracających co roku charakterystycznych objawów (zwłaszcza nieżyty błony śluzowej nosa, spojówek i napadów astmy oskrzelowej) w okresie wzmożonego występowania ziarn pyłku roślin.

Drugim sprawdzianem jest skuteczność typowych leków objawowych, przeciwalergicznym, takich jak: leki antyhistaminowe, kromony, kortykosteroidy wpływające hamująco na zapalenie alergiczne tkanki objętej odczynem.

Samowyleczenie jest wyjątkowo rzadkie. Naturalny rozwój choroby prowadzi do pogłębienia się z czasem objawów i dołączenia się objawów z górnych dróg oddechowych, spojówek i napadów astmy oskrzelowej, do rozwoju alergii skórnej oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W celu potwierdzenia rozpoznania objawowego konieczne jest jednak badanie alergologiczne.

Pierwsza wizyta u alergologa obejmuje wywiad z chorym uwzględniający związek czasowy pomiędzy wystąpieniem objawów choroby, a opadem ziarn pyłku roślin w kolejnych latach. Chory otrzymuje leki objawowe oraz uwagi dotyczące tego jak unikać narażenia na wzmożony opad ziarn pyłku oraz kartę obserwacji objawów, której analiza jest bardzo cenna przy ustalaniu przyczyn choroby.

Badania diagnostyczne alergii pyłkowej prowadzi się zwykle w okresie remisji objawów, z wyjątkiem rozmazów cytologicznych błony śluzowej nosa lub spojówek, wykonywanych w okresie ostrych objawów choroby przed rozpoczęciem leczenia. Jest to konieczne dla ustalenia rodzaju odczynu alergicznego.

Rutynowe badania diagnostyczne obejmują:

- a) punktowe testy skórne przeprowadzane z domniemanymi na podstawie wywiadu ekstraktami alergenów pyłku traw, drzew i chwastów, a także krzyżowo reagujących alergenów, najczęściej pokarmowych i innych częstych punktowe testy skórne przeprowadzane z domniemanymi na podstawie wywiadu aeroalergenów, jak naskórki zwierząt, pleśnie, roztocza.
- b) testy prowokacji donosowej, wykonywane zwłaszcza w przypadku ujemnych testów skórnych z alergenami pyłku roślin.

Badania laboratoryjne obejmują ponadto:

- a) oznaczenie stężenia całkowitych przeciwciał IgE w surowicy,
- b) oznaczenie stężenia swoistych przeciwciał IgE dla alergenów pyłku roślin.

## 1. 6. Farmakoterapia alergii pyłkowej.

W leczeniu objawowym alergii pyłkowej stosujemy następujące grupy leków:

- a) leki antyhistaminowe,
- b) kortykosteroidy,
- c) kromony,
- d) leki obkurczające i uszczelniające naczynia,
- e) leki antycholinergiczne.

W zależności od fazy reakcji alergicznej różne komórki i ich mediatory odgrywają w niej wiodącą rolę w rozwoju objawów u chorego. Uświadomienie sobie tych zależności i umiejętność ich rozpoznawania umożliwia właściwe, skuteczne leczenie (45).

W fazie wczesnej dominują objawy zależne od wyzwania dużej ilości histaminy, głównie z mastocytów. Aktywację tych komórek można bardzo często zahamować kromonami. Histamina poprzez receptory H1 wywołuje świąd, kichanie i zwiększoną produkcję śluzu w nosie. Objawy te dają się skutecznie opanować przez stosowanie blokerów H1. Dodatkowo histamina powoduje rozszerzenie naczyń i wzrost ich przepuszczalności, co daje obrzęk śluzówki. W działaniu tym współdziała z kininami, leukotrienami i prostaglandynami. Na tym etapie leki antyhistaminowe i kromony działają mało skutecznie, natomiast wysoce efektywne są kortykosteroidy i leki antycholinergiczne, a w przyszłości być może blokery leukotrienów.

Późna faza reakcji alergicznej i jej manifestacja kliniczna zależą od nacieków komórkowych i ich mediatorów. Najskuteczniejszym leczeniem jest wówczas kortykosteroidoterapia.

#### ad. a. Leki antyhistaminowe.

Są to najstarsze leki antymediatorowe, stosowane od lat w różnych postaciach alergii (45). Skierowane są przeciw histaminie, istotnemu mediatorowi wczesnej i późnej fazy natychmiastowego odczynu alergicznego w alergii pyłkowej.

Histamina działa w ustroju poprzez swe receptory: H1, H2, H3 (3, 13), których pobudzenie prowadzi do zaburzenia pracy różnych narządów. Jest aminą endogenną powstającą w ustroju przez dekarboksylację histydyny. Ma niezwykle silne działanie biologiczne i zaliczana jest do autakoidów, czyli hormonów tkankowych.

Mechanizm działania leków antyhistaminowych polega na konkurencyjnym i odwracalnym łączeniu się z receptorami H1 wrażliwymi na histaminę. Uniemożliwiają one więc łączenie się histaminy z tymi receptorami przez ich zablokowanie cząsteczkami związku przeciwhistaminowego. Są stosowane w przypadkach o cięższym przebiegu. Wykazują głównie działanie w znoszeniu objawów uczuleniowych, objawiających się świądem, pokrzywką i obrzękiem.

Wśród nich wyróżnia się 2 generacje:

#### I generacja .

Leki I generacji pojawiły się w leczeniu chorób alergicznych w latach 60-tych. Należą do nich związki o różnej budowie chemicznej, jak pochodne: etanoloaminy, etylenodwuaminy, alkiloaminy, piperazyny, piperydyny i fenotiazyny. Mają one wspólne ugrupowania etyloaminowe z różnymi podstawnikami w miejsce pierścienia aromatycznego i grupy aminowej występujących w cząsteczce histaminy.

Kompetytywnie blokują receptory H1, dzięki czemu mięśnie gładkie i naczynia włosowate stają się niewrażliwe na (66). Wykazują działanie profilaktyczne, hamują dodatkowo receptory cholinergiczne, serotoninowe i receptory alfaadrenergiczne, przez co działają ubocznie sedatywnie i atropinopodobnie. Charakteryzują się małą swoistością działania oraz niekiedy silnym psychodepresyjnym działaniem ośrodkowym.



Chorzy stosujący te leki są wyłączeni z prowadzenia pojazdów i pracy przy maszynach.

Należą do nich (18):

- antazolina (prep. Phenazolinum),
- chloropyramina (prep. Chloropyribenzamin),
- difenhydramina (prep. Benzhydraminum hydrochloricum),
- klemastyna (prep. Clemastinum),
- prometazyna (prep. Diphergan).

## II generacja .

Na początku lat 80-tych wprowadzono do leczenia leki antyhistaminowe II generacji, selektywnie blokujące receptory H<sub>1</sub>. Są to pochodne: piperydyny, piperazyny, ftalazyonu oraz levokabastyna.

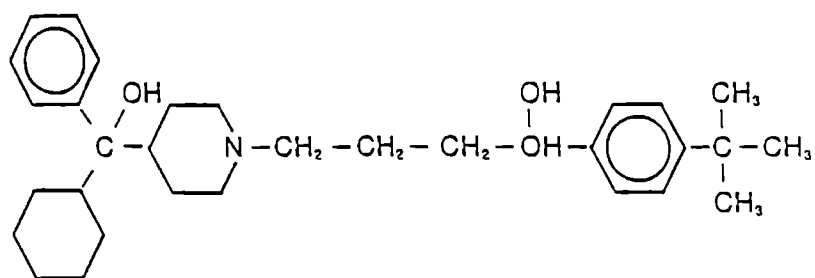
Leki te są pozbawione działania na centralny system nerwowy (CSN), ponieważ zawierają w swojej cząsteczce pierścienie heterocykliczne i aromatyczne, czyniące z nich struktury lipofobne, trudno przenikające do CSN. Nie oddziałują na receptory cholinergiczne, serotoninowe i alfaadrenergiczne dzięki czemu są pozbawione działań ubocznych z tym związanych.

Ponadto nie wykazują tachyfilaksji, nie działają synergistycznie z lekami uspokajającymi, nasennymi i alkoholem.

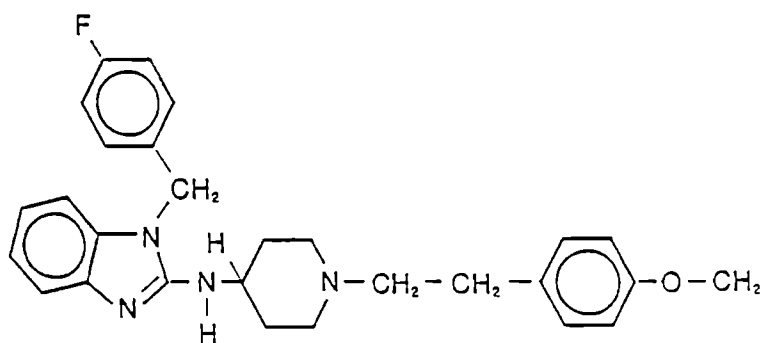
Spełniają niemal idealnie wymagania stawiane lekom antyhistaminowym. Działają szybko, z wyjątkiem astemizolu i skutecznie już w ciągu kilku godzin po podaniu dawki jednorazowej (45).

Należą do nich (42), (Ryc. 8):

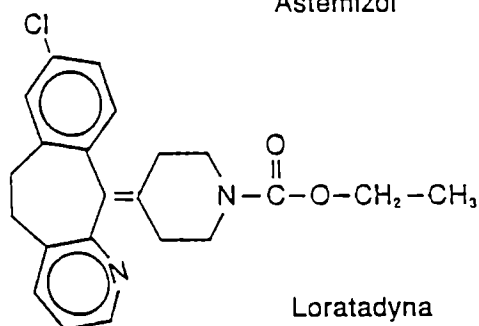
- astemizol (prep. Hismanal, Astemisan),
- cetyryzyna (prep. Zyrtec),
- loratadyna (prep. Claritin),
- terfenadyna (prep. Teldane).



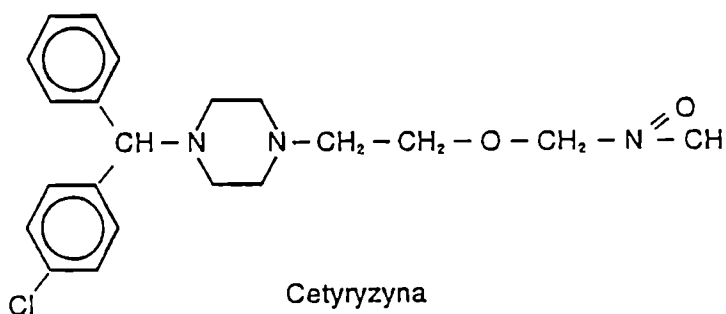
Terfenadyna



Astemizol



Loratadyna



Cetyryzyna

Ryc. 8. Wzory strukturalne wybranych leków antyhistaminowych II generacji.

Wg Małolepszy J. 1996. Choroby alergiczne i astma. Wrocław. Volumed.

Przeprowadzone w ostatnim dziesięcioleciu badania na setkach tysięcy chorych wykazały znaczącą poprawę kliniczną zależnie od stosowanego leku antyhistaminowego II generacji u 50-80% leczonych w porównaniu do 35-60% przy stosowaniu klasycznych leków antyhistaminowych (45). Leki nowej generacji całkowicie znoszą lub poważnie ograniczają takie objawy jak: wyciek z nosa, swędzenie i kichanie, co potwierdzono obiektywnie wzrostem przepływu nosowego. Skutecznie ponadto zwalczają towarzyszące objawy oczne w postaci łzawienia, swędzenia i pieczenia.

Ostatnio dostępne są też preparaty antyhistaminowe do stosowania miejscowego (donosowo, do worka spojówkowego). Są to:

- azelastyna (prep. Allergodil),
- levocabastyna (prep. Histimet, Livostin)

ZYRTEC - szczegółowa charakterystyka.

Jest to preparat cetyryzyny, czyli dichlorowodorek kwasu 2-[4-(4-chlorobenzhydrylo)-piperazyn-1-ylo]-etoksyoctowego.

Jest wybiórczym antagonistą receptorów histaminowych H<sub>1</sub>, działającym silnie i długotrwale. Hamuje on wczesną fazę reakcji alergicznej, w której pośredniczy histamina poprzez stabilizujący wpływ na błonę komórkową mastocyta. Hamuje IgE zależne uwalnianie histaminy i PGD<sub>2</sub> z tych komórek (66), a także napływ jonów wapnia do komórki i wydzielanie histaminy (46, 69).

Stwierdzono także efektywne hamowanie przez ten lek fazy późnej reakcji anafilaktycznej poprzez hamowanie uwalniania leukotrienów C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, PAF-u, hamowanie migracji i mobilizacji eozynofiliów i osłabienie nadreaktywności niespecyficznej.

Nie przenika przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy. W dawkach terapeutycznych rzadko wywołuje zawroty głowy, nie powoduje nadmiernego uspokojenia i nie upośledza zdolności reagowania.

Zyrtec dobrze się wchłania po podaniu doustnym z przewodu pokarmowego,

osiągając maksymalne stężenie we krwi mniej więcej po 1 godzinie (po podaniu dawki 10 mg po 30-60 minutach stężenie leku we krwi osiąga wartość 0,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Okres półtrwania wynosi około 11 godzin. Lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza. Wpływ na objawy chorobowe ujawnia się po 40-60 minutach. Zachodzi konieczność stosowania kolejnych dawek co 24 godziny dla utrzymania stosownego, zapewniającego skuteczność poziomu leku w osoczu (69). Jest wydalany w 60% przez nerki w stanie nie zmienionym (klirens nerkowy wynosi 30ml/minutę, a okres połowicznego wydalania nerkowego około 9 godzin).

Zyrtec stosowany jest jako lek objawowy w leczeniu chorób alergicznych takich, jak: alergia pyłkowa, przewlekły alergiczny nieżyt nosa, przewlekła pokrzywka, alergiczne zapalenie spojówek, obrzęk Quinckego.

Lek jest podawany doustnie u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia w dawce 10 mg dziennie, jednorazowo, podczas kolacji.

Preparaty cetyryzyny:

- Zyrtec - tabletki 10mg,
- Zyrtec - zawiesina 20 ml (10mg/ml).

ad. b. Kortykosteroidy.

Leki te w związku z ich działaniem przeciwzapalnym są stosowane w leczeniu chorób alergicznych od lat 50-tych (45). Początkowo podawane były jedynie doustnie i parenteralnie. Wkrótce jednak dla zmniejszenia ich ubocznych systemowych działań rozpoczęto stosować je lokalnie, chociaż bez większego sukcesu (72).

Wskazaniem do podawania tych leków w alergii pyłkowej jest brak skuteczności innych środków. Po podaniu dużych dawek kortykosteroidów wyraźnie zmniejszają się objawy związane z zapaleniem alergicznym. Nie jest przy tym hamowana reakcja antygen-przeciwciała.

Dzięki dużej efektywności terapeutycznej glikokortykosterydy znalazły zastosowanie we wszystkich postaciach alergii, w tym także w sezonowym i całorocznym nieżycie nosa.

Kortykosteroidy, dzięki swej lipofilności łatwo przenikają przez błony komórkowe i przechodzą do cytoplazmy. Receptory dla nich wykazano prawie we wszystkich komórkach ustroju ludzkiego. Szczególnie dużą ich ekspresję stwierdzono w komórkach dróg oddechowych i naczyniach (45). Receptor kortykosteroidowy jest zbudowany z 800 aminokwasów i zawiera fragment wiążący kortykosteroid, fragment odpowiedzialny za transkrypcję DNA i fragment zawierający czynnik wiążący białko aktywatorowe AP1. Interakcja kortykosteroidu z receptorem prowadzi do transkrypcji genów odpowiedzi kortykosteroidowej.

Kortykosteroidy hamują zapalenie alergiczne poprzez indukcję genu odpowiedzialnego za syntezę lipokortyny 1, białka, które hamuje aktywność fosfolipazy A2, a tym samym syntezę prostaglandyn i leukotrienów. Przerywa to proces generacji mediatorów zapalenia alergicznego. Leki te pośredniczą w produkcji wazokortyny, która zmniejsza przesączalność osocza z mikrokrążenia nasiloną pod wpływem mediatorów zapalenia alergicznego.

W świetle dzisiejszej wiedzy przeciwzapalne działanie kortykosteroidów wiąże się przede wszystkim z:

- hamowaniem cytokin (IL1, 3, 4, 5, 6, 8, TNF alfa, GM-CSF), z których takie jak: TNF alfa i IL8 są zaangażowane w aktywację cząstek adhezyjnych podtrzymujących w istotny sposób przewlekłe zapalenie alergiczne,
- hamowaniem aktywacji komórek zapalenia alergicznego. Zmniejszają ilość mastocytów w błonie śluzowej, hamują degranulację eozynofili i wyzwalamie z nich mediatorów oraz białek cytotoksycznych, hamują proliferację limfocytów T, zwiększają aktywność endonukleaz odpowiedzialnych za apoptozę, pobudzają produkcję endopeptydazy w komórkach nabłonka dróg oddechowych przez co zmniejszają skutki działania bradykininy, tachykininy i endoteliny, odpowiedzialnych za zapalenie neurogenne często towarzyszące zapaleniu alergicznemu. Hamują ekspresję receptorów neurokininowych, zmniejszając skutki zapalnego działania substancji P (45).

Kortykosteroidy w niewielkim stopniu wpływają na wczesną fazę reakcji alergicznej, a zapobiegają późnej fazie i hamują zapalenie alergiczne rozwijające się na jej podłożu.

Zarówno systemowa, jak i lokalna aktywność biologiczna tych leków wyraża się siłą ich działania przeciwzapalnego, skutkami ubocznymi, zależnymi od struktury i powinowactwa do receptora kortykosterydowego, okresu półtrwania w osoczu, wiązania z białkami osocza, biodostępnością (wchłanianie z błon śluzowych i skóry, metabolizm, zwłaszcza podczas pierwszego pasażu w wątrobie, klirensu osoczowego) i interakcji z innymi lekami.

Zmiany strukturalne w obrębie cząstki kortykosteroidu (kortyzon, hydrokortyzon, fluoropochodne metyprednizolonu, dexamethazon, betamethazon) zwiększyły moc przeciwzapalną tych leków, a także ich działania niepożądane.

Aktywność biologiczna kortykosteroidów wzrasta z okresem półtrwania w osoczu (wynoszącym np. dla etylprednizolonu 150 minut, dla budesonidu 168 minut, a dla dwupropionianu flutikazonu 180 minut).

Kortykosteroidy wiążą się w osoczu w 90% z białkiem i w tej postaci są nieaktywne. Biodostępność kortykosteroidów stosowanych doustnie wynosi 80-100%. Jest ona zależna od struktury chemicznej i jest różna od kortykosteroidów stosowanych wziewnie. Leki wziewne wchłaniają się prawie w 100% z błon śluzowych, natomiast z przewodu pokarmowego np. budesonid wchłania się w 11%, a propionian flutikazonu w 1%.

Metabolizm kortykosteroidów zachodzi głównie w wątrobie. Niektóre leki zmieniają klirens kortykosteroidów (np. leki antykoncepcyjne, ketokonazol zmniejszają go, natomiast leki przeciwdrgawkowe zwiększają). Wziewne kortykosteroidy mają większy klirens osoczowy niż stosowane systemowo.

Współczesna kortykoterapia chorób alergicznych w znacznym stopniu opiera się na miejscowym stosowaniu tych leków w formie aerozoli, przy schorzeniach błon śluzowych oraz maści i kremów w schorzeniach skóry. Kortykosteroidy systemowo stosowane są w stanach naglących i zagrażających życiu według zasad obowiązujących w tzw. krótkoterminowej kortykoterapii (do 3 tygodni).

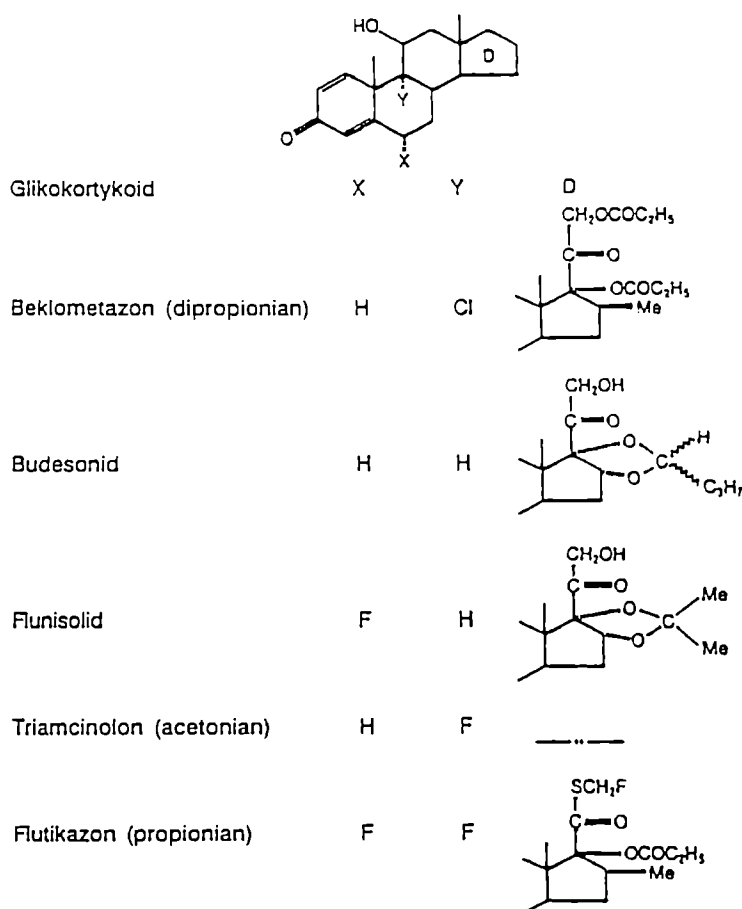
Natomiast przewlekłe systemowe kortykoterapie stosowane są ze znacznym ograniczeniem ze względu na uboczne ich działanie i wymagają indywidualnego doboru preparatu oraz ustalenia minimalnej dawki skutecznej dla zminimalizowania działania ubocznego w przewlekłej kortykoterapii.

Zwykle stosuje się:

- prednizon (prep. Encorton) lub
- triamcinolon (prep. Polcortolon).

Od lat 70-tych dla zmniejszenia ubocznego działania kortykosteroidów w chorobach alergicznych dróg oddechowych rozpoczęto stosowanie ich miejscowo w formie aerozoli (Ryc. 9). W astmie oskrzelowej stosowane są od 1972 roku (9).

Po kilku latach wprowadzono pochodne fluorowe (acetonian triamcinolonu i flunizolid), a od lat 80-tych budesonid (21). W 1990 roku zsyntetyzowano propionian flutikazonu o dużej skuteczności w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy.



Ryc. 9. Budowa chemiczna obecnie dostępnych glikokortykoidów wziewnych.

Wg Małolepszy J. 1996, Choroby alergiczne i astma. Wrocław. Volumed.

Coraz częściej stosuje się glikokortykosteroidy donosowo w formie aerozoli, w inhalatorach ciśnieniowych, w postaci zawiesiny wodnej i w postaci sproszkowanej aplikowane przez inhalatory o charakterze spinhalerów i dishalerów. Na naszym rynku są dostępne takie donosowe kortykoidy, jak:

- beclometazon (prep. Beconase, Aldecin, Beclocort, Beclomet, Becodisk, Becotide),
- budesonide (prep. Rhinocort, Horacort, Pulmicort),
- flunizolid (prep. Syntaris).

#### RHINOCORT - szczegółowa charakterystyka.

Chemicznie jest to butyroaldehyd cyklicznego 16,17-acetalu 11B,16a,17, 21-tetrahydroksypregna-1,4-dieno-3,20-dionu, czyli budesonid (71).

Jest on glikokortykosteroidem o silnym miejscowym działaniu przeciwzapalnym. To, iż efekt terapeutyczny Rhinocortu jest całkowicie wynikiem jego działania miejscowego wykazały badania przeprowadzone na pacjentach z sezonowym nieżytem nosa, porównujące leczenie budesonidem w postaci donosowej z placebo. Badania kliniczne wykazały bardzo dobry efekt leczniczy preparatu Rhinocort przy jednocześnie nielicznych i bardzo łagodnych działaniach niepożądanych.

Budesonid ulega w około 90% biotransformacji w wątrobie do metabolitów o niskiej aktywności glikokortykosteroidowej. Biodostępność budesonidu po podaniu doustnym u człowieka jest niska (około 13%). Po podaniu donosowo dużej dawki (1 mg) z aerozolu ciśnieniowego około 14% dawki jest dostępne układowo. Po podaniu budesonidu w roztworze bezpośrednio na śluzówkę nosa, cała dawka jest dostępna układowo, co dowodzi braku metabolizmu leku w obrębie nosa.

Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu 100 µg budesonidu donosowo osiągane jest w ciągu 45 minut i wynosi mniej niż 0,2 nmol/L. Pełen efekt działania Rhinocortu występuje dopiero po kilku dniach stosowania. Leczenie sezonowego nieżyty nosa powinno się rozpoczynać w miarę możliwości przed ekspozycją na alergen.



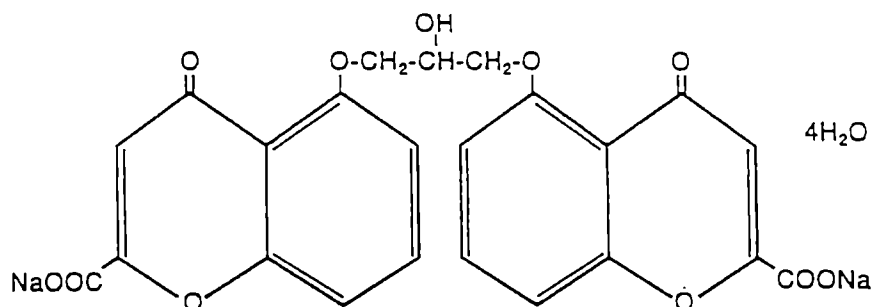
Zalecana dawka początkowa wynosi 400 $\mu$ g dziennie, w jednej lub dwóch porcjach.

Preparaty:

- Rhinocort - aerozol wodny do nosa,
- Rhinocort - zawiesina wodna.

ad. c. Kromony.

Stanowią grupę leków o szczególnym znaczeniu w leczeniu chorób alergicznych dróg oddechowych i przewodu pokarmowego ze względu na ich wybiórcze działanie przeciwalergiczne i praktycznie brak działań ubocznych. Zostały wprowadzone do leczenia astmy oskrzelowej w latach 60-tych. Pierwszym kromonem zastosowanym do leczenia tej choroby był kromoglikan dwusodowy - KGDS (Intal - prod. Fisons) (Ryc. 10).



Ryc. 10. Wzór strukturalny KGDS. Wg Małolepszy J. 1996, Choroby alergiczne i astma. Wrocław. Volumed

Lek ten, jak i jego pochodne są mniej skuteczne niż miejscowo stosowane preparaty kortykosteroidów.

Są zalecane jako leki pierwszego rzutu w łagodnej i umiarkowanej alergii pyłkowej. Ich główną zaletą jest brak działań ubocznych i zerowa toksyczność, a główną wadą - konieczność częstego stosowania (3-4 razy dziennie w przypadku

nedokromilu sodu i 4-6 razy dziennie w przypadku kromoglikanu dwusodowego).

Przy rozpoczęciu leczenia przed przewidywaną ekspozycją na alergen i regularnym ich stosowaniu skuteczność jest wysoka, porównywalna z antyhistaminikami doustnymi, zwykle jednak niższa od kortykosteroidów miejscowych (45).

Kromony wiążą się z białkiem receptoropodobnym w błonie komórkowej, ściśle związanym z mechanizmem kontrolującym przepływ wapnia. Wiązaniu kromoglikanu towarzyszy hamowanie degranulacji komórki zależnej od IgE. To powoduje hamowanie objawów zależnych od uwalniania mediatorów reakcji alergicznej, a zwłaszcza przekrwienia, hipersekrecji, świądu, obrzęku.

Do chwili obecnej mechanizm ich działania nie został do końca wyjaśniony. Wiadomo, że stabilizują błony komórkowe mastocytów (45), hamują wyzwalamie z nich mediatorów po stymulacji IgE zależnej i także IgE niezależnej (69). Nie wpływają na skórne mastocyty i bazofile. Udokumentowano ich hamujący wpływ na aktywność fosfodiesterazy, na rozkład cAMP co pośrednio wpływa hamująco na degranulacje komórek tłuszcznych (1).

Ostatnie badania wskazują na blokowanie przez te leki drożności kanałów chlorkowych w błonie komórkowej, w tym także mastocytów śluzówkowych (4). Zamknięcie kanałów chlorkowych powoduje utrzymanie komórki w stanie pobudzenia.

Są to leki stosowane miejscowo. Po podaniu wziewnym około 10% dawki dociera do oskrzeli. Po inhalacji 5-30 minut szczytowe stężenie leku wynosi ok. 16ng/ml (45). Czas ich działania wynosi 4-6 godzin. Biologiczny okres półtrwania wynosi ok. 80 minut. Z przewodu pokarmowego nie wchłaniają się. Nie są też metabolizowane w organizmie.

Leki te mogą być stosowane profilaktycznie 15-30 minut przed ekspozycją alergenu lub przed wysiłkiem nieswoiście prowokującym odczyn u chorych z alergią. Obok szerokiego zastosowania w leczeniu przewencyjnym i przewlekłym astmy atopowej i nieatopowej są stosowane w leczeniu alergicznych schorzeń błony śluzowej nosa, spojówek, a także przewodu pokarmowego.

Preparaty kromoglikanu dwusodowego (71):

- donosowe - Lomusol  
Cromosol  
Cromohexal
- dospojówkowe - Opticrom  
Cussicrom  
Lomusol
- wziewne - Intal  
Cromogen
- doustne - Nalcrom

CROMOHEXAL - szczegółowa charakterystyka.

Jest to preparat kromoglikanu dwusodowego (KGDS - Ryc. 10), który stanowi syntetyczną pochodną keliny, występującej naturalnie w owocach rośliny śródziemnomorskiej *Ammi visnaga* (aminek egipski). Chemicznie kromoglikan disodowy jest dwusodową solą 1,3-bis-(2-karboksychromonylo-5-yloksy)-2-hydroksypropanu.

Mimo licznych badań doświadczalnych i klinicznych mechanizm działania tego związku nie został do końca poznany. Najwcześniej wykazano jego stabilizacyjny wpływ na błony komórkowe mastocytów, czego efektem było zahamowanie uwalniania histaminy i innych mediatorów reakcji alergicznej. Ta stabilizacja błony komórkowej komórek tucznych jest najprawdopodobniej wynikiem hamowania przechodzenia jonów wapnia do ich wnętrza.

Kromoglikan dwusodowy hamuje aktywność fosfodiesterazy, enzymu rozkładającego cAMP do jego nieaktywnej postaci, w następstwie czego dochodzi do zwiększenia stężenia cAMP w komórce i zahamowania procesu degranulacji i uwalniania mediatorów. Dalszą próbą wyjaśnienia uwalniania mediatorów z komórki tucznej przez kromoglikan disodowy było stwierdzenie indukowania fosforylacji jednej z czterech protein mastocytów o masie cząsteczkowej 78 000, od której zależy uwolnienie histaminy z komórki(45).

Kromoglikan dwusodowy hamuje również aktywację innych komórek - leukocytów, monocytów i płytek krwi; odznacza się także działaniem hamującym aktywność bezmielinowych włókien C w płucach.

Kromoglikan dwusodowy wykazuje działanie farmakologiczne przede wszystkim przy stosowaniu miejscowym, a więc na śluzówki dróg oddechowych w czasie aplikacji inhalacyjnej (przenika do dróg oddechowych około 8% wyzwolonej dawki).

Po podaniu doustnym nie jest absorbowany i wydalony zostaje w postaci niezmienionej z kałem. Szczytowe stężenie w surowicy krwi występuje w około 15 minut po inhalacji, biologiczny okres półtrwania wynosi 46-99 minut. Ponieważ lek ten posiada relatywnie krótki okres półtrwania i niską biodostępność, nie obserwuje się akumulacji leku podczas długotrwałej kuracji.

Bezwzględny wskazaniem do leczenia kromoglikanem dwusodowym jest atopowa astma oskrzelowa łagodna i alergia pyłkowa.

W alergicznym nieżycie nosa lek stosuje się miejscowo w dawce 4-6 razy dziennie 1 rozpylenie do każdego nozdrza.

Donosowe preparaty kromoglikanu dwusodowego (f. Hexal) to:

- Cromohexal - 2% aerozol do nosa,
- Cromohexal - zestaw (2% krople do oczu i aerozol do nosa).

**ad.d. Leki obkurczające naczynia.**

Środki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa i spojówek stosuje się w łagodnych zaburzeniach związanych z alergią pyłkową. Niekiedy wystarczy przez cały sezon pylenia podawać miejscowo do nosa takie preparaty jak: Rhinazin, Betadrin lub Rhinophenazol. Można również stosować równocześnie leki uszczelniające śródbłinki - Rutinoscorbin oraz przeciwzapalne - preparaty wapnia.

**Ad.e. Leki antycholinergiczne.**

Miejscowo stosuje się leki stymulujące receptory alfa-2-pochodne imidazolowe: oxymetazolin, xylometazolin, nafazolin. Są podawane doraźnie,

szybko przynosząc ulgę w przekrwieniu nosa czy spojówek. Jednak podawane dłużej (ponad 10 dni) powodują spadek wrażliwości receptora alfa-adrenergicznego na nie, jak i na endogenną noradrenalinę.

### **1. 7. Prewencja i swoista immunoterapia w leczeniu alergii pyłkowej.**

W leczeniu alergii pyłkowej obok leczenia objawowego, tak jak i w każdej innej chorobie istotne jest leczenie przyczynowe. Należy do niego tzw. leczenie karencyjne, czyli świadome unikanie przez chorego kontaktu z opadem pyłku roślin, będące formą leczenia prewencyjnego. Polega ono na ( 75 ):

- a) świadomej zmianie miejsca pobytu na rejon, gdzie nie ma pylenia uczulających chorego ziarn,
- b) pozostawaniu w pomieszczeniach zamkniętych,
- c) stosowaniu filtrów powietrznych,
- d) mechanicznym usuwaniu z powierzchni ciała ziarn pyłku (natryski),
- e) unikanie w pożywieniu pokarmów uczulających krzyżowo.

Umożliwia to znajomość zmienności występowania ziarn pyłku w ciągu doby. Najniższą zawartość ziarn stwierdza się pomiędzy godziną 3-cią a 8-mą (52), a najwyższą pomiędzy 10-tą a 16-tą. Wg. Kasprzyk i wsp. ziarna pyłku roślin branych pod obserwację jako gatunki lub rodzaje charakteryzują się stałą dobową rytmiką występowania, natomiast ziarna traw pojawiają się w sposób nieregularny (38).

Drugą formą leczenia przyczynowego jest tzw. immunoterapia swoista przedsezonowa i całoroczna, zwana inaczej odczulaniem.

Ze względu na duże trudności w eliminacji alergenu pyłkowego z otoczenia chorego, poza okresową zmianą pobytu, u części chorych stosuje się swoistą immunoterapię (SIT). Metoda ta, wprowadzona przez Noona w roku 1911 jest obecnie szeroko rozpowszechniona w leczeniu alergii pyłkowej. Jej skuteczność określa się na 60-70% leczonych (13). Po 3-5ciu latach odczulania rzadko uzyskuje się całkowite ustąpienie objawów, natomiast ulegają one znacznemu zmniejszeniu z reguły na okres kilku kolejnych lat (45).

Ten sposób leczenia polega na podawaniu, najczęściej w postaci iniekcji lub naśluzówkowo (podjęzykowo, doustnie), stopniowo zwiększających się dawek ekstraktów uczulających alergenów. To swoiste leczenie ma na celu uzyskanie tolerancji organizmu na określony czynnik uczulający i zapobiegać naturalnemu rozwojowi alergii, a zwłaszcza wystąpieniu objawów astmy oskrzelowej.

Mechanizm działania swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany. Najprawdopodobniej polega on na zmniejszeniu puli immunokompetentnych komórek zdolnych do odpowiedzi na bodźce antygenowe, pobudzeniu swoistych limfocytów T supresorowych hamujących tworzenie limfocytów B produkujących swoiste przeciwciała IgE (B-IgE) i wprowadzeniu stanu tolerancji limfocytów B-IgE przez krążące w organizmie kompleksy alergen-IgE. Te wszystkie procesy prowadzą do supresji tworzenia przeciwciał klasy IgE (13). Zmniejsza się reaktywność komórek biorących udział w odczynie alergicznym i zdolność produkcji mediatorów zapalenia alergicznego (37, 44, 57).

Swoista immunoterapia jest skuteczna w przypadkach (57):

- a) związanych z alergicznym odczynem IgE zależnym,
- b) gdy czas trwania choroby nie jest dłuższy niż 9 lat,
- c) gdy objawy chorobowe są miernie nasilone,
- d) gdy objawy nie poddają się objawowemu leczeniu aerozolem kromoglikanu dwusodowego i aerozolem glikokortykoidowym.

Stosowanie swoistej immunoterapii u chorych z alergią pyłkową o niskim wskaźniku objawów wydaje się być nieuzasadnione, gdyż odsetek skutecznie leczonych w tej grupie chorych jest zbliżony do odsetka chorych z samoistną poprawą w grupie kontrolnej osób o podobnym przebiegu choroby (57).

Bezwzględne przeciwwskazania do stosowania SIT stanowią: niedobory immunologiczne, choroby kompleksów immunologicznych, schorzenia autoimmunologiczne, choroby nowotworowe, niewydolność krążenia, gruźlica, przewlekłe choroby nerek, niewydolność wątroby, ciężkie endokrynopatie (13,14).

Najczęściej stosowaną metodą immunoterapii swoistej jest podawanie preparatu podskórnym. W ostatnich latach coraz częściej stosuje się ją miejscowo podjęzykowo lub doustnie. Czas trwania SIT jest zależny od rodzaju alergii.

W przypadku alergii pyłkowej sezonowej alergen podaje się we wzrastających stężeniach przez okres kilkunastu tygodni poprzedzających ekspozycję lub całorocznie.

Dzięki prognozom aeropalinologicznym możliwe jest zaplanowanie najkorzystniejszego terminu rozpoczęcia i zakończenia immunoterapii swoistej, przedsezonowej oraz osiągnięcie odpowiednio wysokiej dawki sumarycznej zastosowanego alergenu. Ma to wyraźny wpływ na skuteczność immunoterapii swoistej. Podanie ostatniej dawki preparatu powinno nastąpić na około 14 dni przed wystąpieniem pierwszych objawów uczuleniowych spowodowanych naturalnymi alergenami ziarn pyłku pojawiającymi się sezonowo w atmosferze (75).

Swoistą immunoterapię stosuje się zwykle przez okres 3-5 lat. Kontynuuje się ją u chorych, u których w czasie leczenia stwierdzono znaczną poprawę, zaś po przerwaniu nastąpił nawrót dolegliwości. Przerwanie SIT jest polecane u pacjentów, u których brak jest powikłań.

Obecnie dostępne są następujące rodzaje szczepionek alergenowych stosowanych w alergii pyłkowej:

- a) Catalet T, D, C oraz Perosall T3, T13 (Biomed),
- b) Allergovit, Novo-Helisen-Depot, Novo-Helisen-Oral (Nexter-Allergopharma),
- c) Alutard (UCB-Pharma),
- d) Pollinex, Alavac D (Smith Kline Beecham).

## 2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.

Zakładając, zgodnie ze stanem współczesnej wiedzy, że:

- 1) objawy alergii pyłkowej są wywoływane uczuleniem na alergeny ziarn pyłku roślin występujących obficie w aeroplanktonie co roku w okresie ich pylenia,
- 2) pojawienie się objawów, jak i ich nasilenie zależy od obecności i stężenia ziarn pyłku uczulającej rośliny (63,64)

za cel pracy przyjęto:

porównanie oceny skuteczności leków objawowych stosowanych u chorych z alergią pyłkową IgE zależną, opartej na ocenie zmiany wskaźnika objawów choroby oraz na ocenie uwzględniającej oprócz zmian wskaźnika objawów zmiany stężenia w opadzie uczulających ziarn pyłku roślin podczas stosowania leku.



### 3. MATERIAŁ I METODY BADAŃ.

#### 3. 1. Kliniczna charakterystyka badanej grupy chorych.

Badaniu poddano 30 chorych z objawami alergii pyłkowej. Wśród nich było 13 kobiet i 17 mężczyzn, średnio w wieku 31 lat (+-12)(Tabl. 1). Osoby te były w stałym klinicznym leczeniu w latach 1992-1996. Mieszkają w Krakowie i w okresie występowania objawów pozostawały w mieście.

Rozpoznanie alergii pyłkowej u badanej grupy pacjentów oparto na:

- wywiadzie,
- ogólnym badaniu lekarskim w okresie objawów choroby,
- dodatnich wynikach testów skórnych z wyciągami alergenów pyłku roślin i obecnością swoistych IgE dla pyłku roślin w surowicy.

Na podstawie wywiadu ustalono, że wszyscy badani chorzy ujawniali sezonowe objawy choroby w okresie od początku maja do końca sierpnia. Należały do nich:

- nieżyt błony śluzowej nosa (u wszystkich pacjentów),
- nieżyt spojówek oka (u wszystkich pacjentów),
- napady astmy oskrzelowej (u 17 pacjentów).

Wywiad pozwolił również wykazać rodzinną predyspozycję do chorób alergicznych u 5 z grupy 30 badanych chorych oraz objawy alergicznej skazy w dzieciństwie u 3 osób z całej grupy badanych chorych.

Lp.	Płeć	Wiek W	Objawy alergii pyłkowej			Wyniki badań laboratoryjnych										Eozyno- fila/mm <sup>3</sup>	
			n	o	d	Punktowa testy skórne (średnica bąbla w mm)					Immunoglobulina E KUJ1						
						Kn	Kp	T1	T2	T3	D	Ch	IgE	G6	T3	W9	
1	M	35	+	+	+	-	5	8	8	2	4	4	330	30,7	*	-	371
2	M	42	+	+	+	-	12	15	14	9	3	3	1080	34	-	-	150
3	K	29	+	+	+	-	5	10	10	2	2	2	309	40	-	-	306
4	M	44	+	+	+	-	4	5	10	-	4	4	35	3,6	-	-	65
5	M	16	+	+	-	-	5	7	7	2	2	5	732	24,5	-	-	90
6	K	35	+	+	+	-	5	3	-	-	-	12	136	48,9	3,3	0,7	n.d.
7	M	24	+	+	+	-	6	20	14	8	8	11	542	41	-	-	63
8	K	24	+	+	+	-	5	6	4	3	3	7	137	6,2	-	-	87
9	K	23	+	+	+	-	4	10	18	2	2	2	619	100	-	-	m.d.
10	K	27	+	+	+	-	4	7	5	4	5	5	155	2,5	-	0,35	171
11	M	16	+	+	+	-	6	6	7	7	7	7	897	5,6	-	0,59	384
12	K	34	+	+	-	-	5	14	8	6	6	8	442	87,3	-	-	n.d.
13	M	10	+	+	+	-	5	6	9	3	3	5	956	56,5	-	-	303
14	K	30	+	+	+	-	4	12	12	5	4	4	930	42	-	-	25
15	K	39	+	+	+	-	10	25	12	6	6	5	1110	42,6	-	0,4	100
16	M	56	+	+	+	-	4	8	12	4	4	6	241	31,7	-	-	272
17	M	15	+	+	+	-	5	12	11	7	7	7	990	100	0,77	1,6	160
18	M	28	+	+	+	-	5	10	10	10	10	-	696	47	-	0,35	550
19	M	40	+	+	+	-	7	7	5	6	6	4	185	10,5	-	-	53
20	K	26	+	+	+	-	4	8	12	2	2	7	356	56	-	-	n.d.
21	M	17	+	+	+	-	7	9	12	12	-	6	783	16,5	0,35	1,3	410
22	K	56	+	+	+	-	7	15	15	2	2	6	185	0,7	-	-	210
23	M	20	+	+	+	-	4	8	7	3	3	4	498	23,1	5	1,5	284
24	K	45	+	+	+	-	4	14	15	15	6	11	262	46,9	-	-	66
25	M	49	+	+	+	-	5	5	8	2	2	5	550	2,5	-	-	n.d.
26	M	22	+	+	+	-	5	10	10	8	8	8	187	26,3	-	-	624
27	K	30	+	+	+	-	5	12	12	12	8	8	1500	62	-	-	n.d.
28	M	27	+	+	+	-	4	9	28	7	7	7	217	81	-	-	190
29	K	37	+	+	+	-	3	5	-	-	-	-	131	24,4	-	-	n.d.
30	M	24	+	+	+	-	9	11	8	8	-	7	480	26	-	-	420
X		31					5,4	11,6	10,1	4,4	5,7	5,7	522	37,3			233
SD		12					1,9	9,6	5,2	2,9	2,8	2,8	371	28,1			167

Objaśnienia:  
n - nieżyt nosa, o - zapalenie spojówek, d - napady astmy, znak "-" oznacza 0, n.d. - nie badane  
Kn - kontrola negatywna, Kp - kontrola pozytywna (1% Histaminina), T1, T2 - trawy (Biomed), D - drzewa, Ch - chwasty  
specyficzne IgE dla: G6 - Pteridium pratense, T3 - Betula verrucosa, W9 - Plantago lanceolata,  
\* - specyficzne IgE w normie (<0,35 KUJM)

Tab.1. Kliniczna charakterystyka badanych chorych

Diagnostyczne badania laboratoryjne wykonywano w okresie remisji objawów.

Należały do nich:

- a) punktowe testy skórne z wyciągiem alergenów ziarn pyłku traw (T 1), zbóż (T 2), drzew (D) i chwastów (Ch). Stosowano standardowe wyciągi produkcji Krakowskiej Wytwórni Surowic i Szczepionek-Biomed. Jako testów kontrolnych oceniających reaktywność skóry użyto: testu kontroli negatywnej - rozcieńczalnik roztworów alergenowych i testu kontroli pozytywnej - 1% roztwór HCL histaminy. Odczytu testów dokonywano po 20 minutach. Notowano średnią średnicę bąbla w milimetrach. Za dodatni odczyn bąblowy przyjmowano taki, który był co najmniej równy odczynowi bąblowemu z roztworem kontroli pozytywnej. Testowanie skórne potwierdziło alergię na trawy u wszystkich chorych (Tabl. 1, T1/T2). Odczyny skórne na alergeny chwastów były dodatnie u 28 chorych, a na alergeny drzew u 25 chorych. Ich wielkość była znacznie mniejsza od odczytów na pyłek traw i zbóż.
- b) oznaczenie poziomu całkowitego stężenia immunoglobulin E (IgE) w surowicy chorych. Badanie wykonywano metodą enzymatyczną ELISA , stosując odczynniki firmy Nexter-Allergopharma. Wyniki podawano w jednostkach KU/l 29 spośród 30 chorych miało podwyższony poziom całkowitego IgE.
- c) oznaczenie obecności swoistych przeciwciał IgE (sIgE) dla alergenów pyłku:
  - tymotki (Phleum pratense-G6), jako przedstawiciela często uczulających traw,
  - brzozy (Betula-T3), jako przedstawiciela często uczulających drzew,
  - babki lancetowatej (Plantago-W9), jako przedstawiciela często uczulających innych roślin zielnych tzw, chwastów.

Oznaczenia te wykonywano również metodą ELISA przy zastosowaniu odczynników firmy Nexter-Allergopharma. Poziom swoistych IgE dla traw był podwyższony u wszystkich chorych (Tabl. 1). Nieznaczny wzrost swoistych IgE dla drzew i chwastów obserwowano w pojedynczych przypadkach.
- d) określenie liczby bezwzględnej liczby eozynofilów, komórek aktywnie włączonych w odczyn alergiczny, z jakim mamy do czynienia w alergii

pyłkowej.

Wyniki podano w przeliczeniu na 1 ml surowicy. Podwyższenie liczby eozynofili ponad 400/ml zaobserwowano jedynie u 4% badanych.

W okresie występowania objawów, w latach 1992-1996 chorzy wypełniali karty samoobserwacji, w których codziennie wpisywali stopień natężenia poszczególnych objawów w skali 0-3. Maksymalna suma dziennych objawów u danej osoby wynosiła 9.

Wzór karty obserwacji chorego przedstawia rycina (Ryc.11). Oprócz bazowych danych odnośnie stopnia nasilenia objawów zawiera ona:

- datę aktualnej obserwacji (w latach),
- nazwisko i imię chorego,
- rok urodzenia,
- datę ujawnienia pierwszych objawów (w latach),
- adres chorego
- informacje odnośnie stosowania leku objawowego.



### 3. 2. Leki objawowe stosowane u badanych chorych.

Chorzy poddani obserwacji stosowali w okresie nasilenia objawów jeden z trzech leków, których skuteczność jest przedmiotem oceny w niniejszej pracy.

Były to następujące leki:

- Zyrtec (prod. UCB) - podawany w tabletkach, w dawce 10 mg przez okres 3 dni,
- Rhinocort (prod. Astra) - zawiesina wodna, stosowany donosowo w dawce 400 µg dziennie (2 x 200 ug) przez okres 7 dni,
- Cromohexal (prod. Hexal)- podawany donosowo w postaci kropli 2%, w dawce 20,8 mg dziennie, (4 x 5,2 mg) przez okres 7 dni.

Każdy okres badania włączonego leku poprzedzony był okresem obserwacji bezlekowej, tak długim jak okres stosowania badanego leku.

### 3. 3. Analizy aeropalinologiczne w latach 1992-1996.

Równocześnie do obserwacji badanej grupy pacjentów prowadzono stałą analizę zawartości ziarn pyłku roślin. Obliczano ilość ziarn pyłku roślin występującą w powietrzu nad Krakowem w okresie całego roku kalendarzowego.

Stosowano metodę wolumetryczną, która jest zalecana do tego typu badań przez International Association for Aerobiology (IAA).

Opiera się ona na zastosowaniu aparatów „zasysających” powietrze wraz z obecnym w nim aeroplanktonem (w tym głównie ziarna pyłku roślin). Materiał do badań aeropalinologicznych uzyskano przy użyciu aparatu Seven Day Recording Volumetric Spore Trap firmy Burkard pracującego w sposób ciągły przez cały rok, umiejscowionego na wysokości 25 m n.p.m., blisko centrum miasta. Lokalizacja aparatu była zgodna z wymogami IAA.

Aparat jest nieruchomo przymocowany do podłoża, wykonuje jedynie ruchy obrotowe wokół własnej osi. Są one spowodowane oddziaływaniem wiatru na wystające skrzydło aparatu. Dzięki temu do wnętrza aparatu przedostaje się powietrze z całej przestrzeni wokół niego. Powietrze jest wchłaniane przez małe

otwór o szerokości 2 mm pod wpływem siły ssącej wytwarzanej przez silnik, z prędkością 10 l/minutę.

Ziarna pyłku, które dostają się do wnętrza aparatu wraz z powietrzem osadzają się na lepnej taśmie umieszczonej na obrotowym walcu. Stanowi on główną część urządzenia i jest poruszany przy pomocy zegara. Walec wykonuje ruch obrotowy zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara, ze stałą prędkością 2 mm/1 h. W ciągu 7-miu dni wykonuje pełny obrót (360 stopni), dzięki czemu ziarna pyłku mogą się osadzić na całej długości taśmy (345 mm). Taśma ta (Melinex tape) jest przezroczysta, z obu stron pokryta substancją lepnią, która z jednej strony przymocowuje taśmę do walca, a z drugiej, zewnętrznej umożliwia osadzenie się na niej ziarn pyłku.

Substancja pokrywająca taśmę zawierała: wazelinę, parafinę i toluen.

Raz w tygodniu taśmę wymieniano na nową. Wymiana odbywała się w ściśle określonym dniu o jednakowej porze (w sezonie letnim zalecana jest godzina 8 rano, a w sezonie zimowym godzina 10 rano).

Taśma po zdjęciu z walca była poddawana obróbce w laboratorium tzn., była dzielona na 7 fragmentów (odpowiadających kolejnym dniom), o długości 48 mm. Z każdego przygotowywano preparat mikroskopowy, utrwalony w specjalnym żelu.

Żel do preparatów zawiera: glicerynę, żelatynę, wodę destylowaną i fenol.

W celu wybarwienia ziarn pyłku stosowano safraninę, która była dodawana do żelu. Barwiła ona ziarna na kolor różowy. Tak przygotowany preparat jest trwały i nieruchomy. Jest gotowy do obserwacji mikroskopowej. Ziarna pyłku zliczano z powierzchni 12 pasm (2mm/14mm), co odpowiada średniej zawartości ziarn pyłku w odstępach dwugodzinnych. Wykonywano analizy przy nastawieniu obiektywu - 40 i okularu - 10, czyli powiększeniu 400x. Dla potrzeb niniejszych badań użyto mikroskopu świetlnego produkcji PZO.

Identyfikacja ziarn polegała na ocenie ich kształtu i rzeźby powierzchni przy pomocy tzw. preparatów referencyjnych i specjalistycznych atlasów (51,55). Charakterystyczne cechy budowy ziarn umożliwiających rozpoznanie i właściwą klasyfikację ziarn pyłku.

Dokładnie zliczano ziarna zawarte w danym paśmie, nie w całym polu

widzenia, a jedynie w obszarze ograniczonym siatką umieszczoną w specjalnym okularze pomiarowym o wymiarach: 0,25mm x 0,25mm.

Wykorzystanie tej siatki umożliwia zliczenie ziarn i przeliczanie ich na 1 m<sup>3</sup> powietrza z wykorzystaniem faktora ( wskaźnika korygującego), który w przypadku wykonywanych oznaczeń wynosił 1,1. Faktor jest wyliczany w oparciu o dane odnośnie: analizowanej powierzchni preparatu, szerokości pasm, ilości pasm, całkowitej powierzchni taśmy, całkowitej objętości powietrza zasysanego przez aparat. Sumę ziarn ze zliczonej powierzchni przeliczano na 1 m<sup>3</sup> powietrza na 24 godziny wg wzoru:

$$\text{ilość ziarn w 1 m}^3 \text{ powietrza} = \text{faktor} \times \frac{\text{ilość zliczonych ziarn}}{24 \text{ godziny}}$$

Dane wpisywano w karty do oznaczeń ziarn pyłku (Ryc.13). Zawierają one takie informacje, jak:

- datę i miejsce obserwacji,
- faktor,
- pomiar na skali mikroskopowej odpowiadający okresom dwugodzinnym,
- ilości ziarn w poszczególnych pasmach,
- sumę ziarn z 12 pasm,
- sumę ziarn w przeliczeniu / 1 m<sup>3</sup> powietrza / 24 godziny.



KARTA DO OZNACZEŃ ZIARN PYŁKU												Data.....	
MIEJSCE OBSERWACJI												Faktor.....	
Godziny	0 : 2	2 : 4	4 : 6	6 : 8	8 : 10	10 : 12	12 : 14	14 : 16	16 : 18	18 : 20	20 : 22	22 : 24	ziarna na m3
Skala mikroskop (mm)													
ACER													
AESCULUS													
ALNUS													
AMBROSIA													
APIACEAE													
ARTEMISIA													
BETULA													
BRASSICACEAE													
CARPINUS													
CHENOPODIACEAE													
CORYLUS													
FAGUS													
FRAXINUS													
HUMULUS/CANNABIS													
JUGLANS													
JUNIPERUS													
PICEA													
PINUS													
PLANTAGO LANC													
PLANTAGO MM													
POACEAE													
SECALE													
POPULUS													
QUERCUS													
RUMEX													
SALIX													
SAMBUCUS													
TAXUS													
TILIA													
ULMUS													
URTICA													
ASTEROIDEAE													
CICHORIOIDEAE													
ROSACEAE													
VARIA													
SUMA													

Ryc. 12 Karta do oznaczania ziarn pyłku

Lista oznaczanych ziarn obejmowała ziarna roślin o działaniu uczulającym i najczęściej występujących na badanym terenie. Zawiera ona nazwy zarówno gatunków, rodzajów, jak i rodzin.

Wynika to z pewnych trudności w oznaczaniu np. ziarn pyłku poszczególnych traw (Poaceae), jak i z tego, że tak dokładne oznaczenia nie są konieczne przy wykorzystywaniu tych danych dla celów medycznych.

Ogólnie przyjęto nazwę taksonu dla wszystkich oznaczanych ziarn. Obejmują one:

- taksony drzew i krzewów (14),
- trawy i żyto,
- taksony innych roślin zielnych (oprócz traw i żyta)(9).

Dane dzienne odnośnie zawartości ziarn pyłku roślin wpisywano ostatecznie w karty tygodniowe opadu (które pozostają do wglądu dla lekarzy i chorych, a także służą do opracowywania zbiorczych raportów i prognoz dla całego kraju (74).

Na podstawie kart dziennych opadu obliczano także średnie stężenia z okresów 10-cio dniowych dla ziarn pyłku drzew, traw i innych roślin zielnych. Zależności pomiędzy tymi wielkościami w kolejnych latach przedstawiono w postaci wykresów liniowych (patrz: Wyniki).

Dla potrzeb niniejszej pracy przy ocenie skuteczności badanych leków analizie poddano dzienne stężenia ziarn pyłku roślin z okresu, w którym stosowany był dany lek u chorego i okresu kontrolnego, poprzedzającego podanie leku.

#### **3.4. Ocena skuteczności badanych leków objawowych**

Ocenę skuteczności badanych leków przeprowadzono dwoma metodami w oparciu o:

1. analizę zmian wskaźnika objawów podczas stosowania badanych leków oraz
2. analizę zmian wskaźnika objawów skorygowanego zmianą w opadzie pyłku roślin podczas tego leczenia

**ad.1.**

W pierwszej metodzie, na podstawie kart obserwacji objawów obliczano u badanych chorych wskaźnik dobowych objawów (suma objawów nosowych, ocznych i duszności) w czasie stosowania leku oraz w okresie kontrolnym poprzedzającym jego podanie.

Na tej podstawie obliczano średnią dobowych wartości wskaźnika objawów oznaczając ją jako S 1 dla okresu kontrolnego, przed włączeniem leku i S 2 dla okresu, w którym stosowany był lek.

Skuteczność leku oceniano na podstawie zmiany wartości S2 w stosunku do wartości S1 wyrażonej w procentach.

Obliczano wskaźnik zmiany objawów (Iob) wg wzoru :

$$Iob = \frac{(S2-S1)}{S1} \times 100$$

Kierunek zmian oznaczano znakiem + lub -.

**ad.2.**

W drugiej metodzie, po oznaczeniu Iob w ten sam sposób analizowano zmiany jakie nastąpiły w opadzie pyłku roślin w okresie stosowania leku w porównaniu do okresu kontrolnego przed jego podaniem.

Obliczano średnią sum stężeń dobowych ziarn pyłku w okresie kontrolnym (P1) i w okresie stosowania leku badanego (P2). Na podstawie tych wartości obliczano procentowy wskaźnik zmian opadu (Iop) w okresie stosowania leku w porównaniu do okresu kontrolnego. Kierunek zmian w opadzie oznaczano podobnie znakiem + lub -.

Wartość tego wskaźnika obliczano na podstawie wzoru :

$$Iop = \frac{(P2-P1)}{P1} \times 100$$

Na podstawie wartości procentowego wskaźnika zmian objawów

(I<sub>ob</sub>) u danego chorego po leczeniu danym lekiem oraz wartości zmian wskaźnika opadu (I<sub>op</sub>) w tym czasie obliczano wartość wskaźnika zmian objawów skorygowanego zmianami w opadzie (X), wprowadzonego do oceny skuteczności leku drugą metodą.

Wskaźnik ten był różnicą procentowych zmian w objawach i opadzie pomiędzy okresem w którym stosowany był lek oraz poprzedzającym go okresem kontrolnym.

$$X = I_{ob} - I_{op} = \left( \frac{S_2 - S_1}{S_1} \times 100 \right) - \left( \frac{P_2 - P_1}{P_1} \times 100 \right)$$

Pozwala on ocenić różnicę w zmianie nasilenia objawów i opadu podczas stosowania leku:

- ◆ Wartość X jest równa zero, jeśli procent zmian w objawach jest równy procentowi zmian w opadzie.
- ◆ Wartość X > lub równa 0 oznacza nieskuteczność leku.
- ◆ Wartość X < 0 natomiast wskazuje, że wskaźnik objawów u chorego, po uwzględnieniu zmian w opadzie, jest niższy od wyjściowego wskaźnika objawów, a zatem wskazuje na skuteczność leku.

Zgodność skuteczności badanego leku ocenianą na podstawie wskaźnika objawów (I<sub>ob</sub>) i na podstawie wartości X badano z zastosowaniem statystyki kappa.

Kolejno poddano analizie sam kierunek zmian objawów i opadu podczas stosowania ocenianych leków u każdego chorego. Analiza ta pozwoliła na wyłonienie 4 możliwych sytuacji w przypadku oceny sytuacji każdego z badanych leków.

Obserwowano chorych:

- u których pomimo wzrostu opadu w okresie stosowania leku wskaźnik objawów uległ obniżeniu (grupa A),
- u których zmniejszeniu wskaźnika objawów w okresie stosowania leku

- towarzyszył spadek opadu (grupa B),
- u których wzrostowi wskaźnika objawów towarzyszył wzrost opadu (grupa C) oraz
  - u których wzrostowi objawów pomimo stosowania leku badanego towarzyszył spadek opadu (grupa D), .

W tak wyłonionych grupach chorych przeprowadzono analizę oceny skuteczności badanych leków według wskaźnika objawów (l ob ) i według wskaźnika X ( Tabl. 5 ).

### 3. 5. Metody analizy statystycznej.

W przeprowadzonych badaniach dotyczących wielu równocześnie wpływających na siebie czynników i zjawisk zastosowano najprostsze metody analizy matematycznej i logicznej, dla uniknięcia powierzchownego włączenia testu statystycznego, stwarzającego pozory pewności(83):

- a) przeprowadzono analizę badanych parametrów z użyciem średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego,
- b) w ocenie skuteczności badanych leków posłużono się procentową zmianą wartości wskaźnika objawów,

Dla oceny wpływu zmian w opadzie pyłku podczas stosowania leku na jego skuteczność wprowadzono wskaźnik objawów skorygowany zmianami w opadzie ( X ), będącym różnicą procentowych zmian w objawach i opadzie podczas oceny leku.

- c) Zgodność oceny skuteczności leku opartej na zmianie wskaźnika objawów i wskaźnika objawów skorygowanego zmianą w opadzie badano przy użyciu statystyki kappa.

## 4. WYNIKI.

### 4. 1. Wyniki badań aeropalinologicznych przeprowadzonych w latach 1992 - 1996.

W wyniku obserwacji opadu ziarn pyłku roślin otrzymałam istotną dla prowadzonych badań bazę danych zawierającą roczne sumy ziarn pyłku w atmosferze w przeliczeniu na 1 m<sup>3</sup> powietrza (Tabl. 2) i wykazałam znaczną zmienność w ilościach występujących ziarn pyłku w kolejnych latach. Dotyczy to zarówno ziarn pyłku drzew i krzewów, traw, jak i innych roślin zielnych.

Na podstawie analizy stężenia ziarn pyłku w powietrzu w kolejnych latach stwierdziłam różnice ilościowe w odniesieniu do poszczególnych roślin, natomiast okresy występowania ziarn poszczególnych taksonów były zbieżne (Wyk. 1 i 2).

Wszystkie taksony wykazywały różnice ilościowe w kolejnych latach ale były one mniej lub bardziej widoczne. Ilość ziarn np. topoli (*Populus*), klonu (*Acer*), dębu *Quercus*), wierzby (*Salix*), lipy (*Tilia*) czy wiązu (*Ulmus*), traw (*Poaceae*) nie różniła się od siebie w sposób istotny (100 – 150%). Natomiast liczba ziarn np. brzozy (*Betula*), sosny (*Pinus*), bylicy (*Artemisia*), komosy (*Chenopodiaceae*), pokrzywy (*Urtica*) wzrastała, bądź malała nawet 10-cio krotnie. Generalnie największą zawartość ziarn pyłku stwierdzono w 1996, a najmniejszą w 1993r. Nie było to jednak zależne od oznaczonych w danym sezonie taksonów. W 1996 r. przy największej sumie rocznej było najmniej ziarn pyłku drzew i krzewów, natomiast najwięcej ziarn pyłku roślin zielnych.

Przedstawione na wykresach dane dla kolejnych sezonów oparłam na średnich stężeniach ziarn pyłku roślin z 10-ciu kolejnych dni dla trzech grup roślin: drzew, traw i innych roślin zielnych..

Wskazują one, że ziarna pyłku drzew pojawiają się w powietrzu już na początku lutego i występują do połowy czerwca. Jednak w latach 1994 i 1996 ziarna drzew w opadzie pojawiły się dopiero od połowy kwietnia. Największe nasilenie występowania tej grupy ziarn przypada z reguły na okres od drugiej połowy kwietnia do końca maja. Maksymalne ilości ziarn pyłku drzew pojawiających się

w atmosferze występują na przełomie kwietnia i maja a różnice pomiędzy nimi w kolejnych latach mogą wynosić zaledwie kilka dni (1992 rok).

W tym okresie dominują w atmosferze ziarna pyłku brzozy (*Betula*), dębu (*Quercus*), wierzby (*Salix*) i jesionu (*Fraxinus*). Nasilenie występowania ziarn pyłku drzew w pierwszej połowie maja wynika z krótkiego, ale zazwyczaj intensywnego występowania ziarn pyłku sosny (*Pinus*), jako tzw, żółty deszcz.

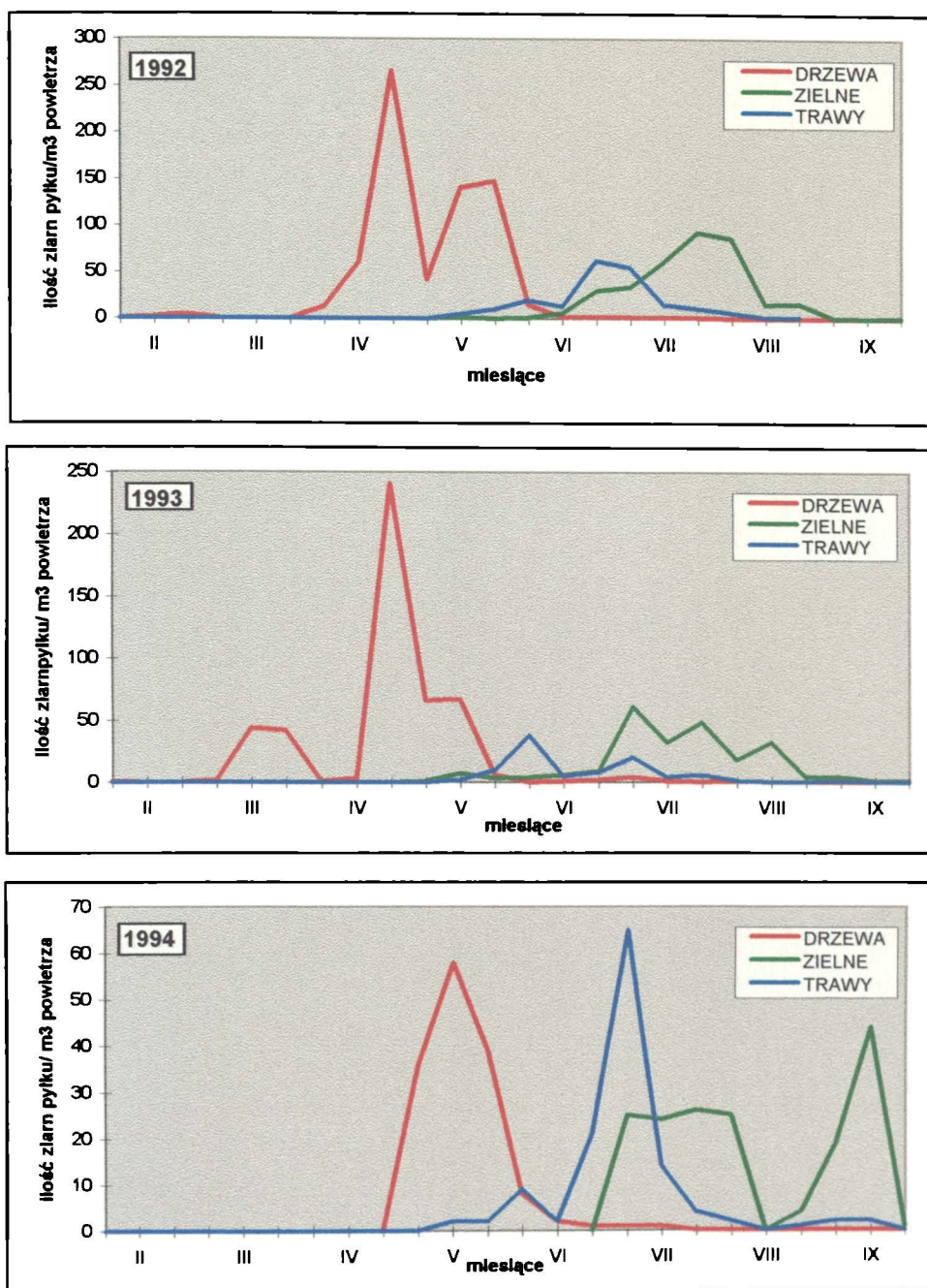
Ziarna pyłku traw, będące główną przyczyną występowania objawów alergii pyłkowej u badanych chorych pojawiają się na początku maja i są obecne do połowy września. Ich najsilniejsze działanie na chorych z alergią pyłkową zaznacza się od końca maja do połowy lipca (61). W latach 1992 i 1994 największe nasilenie występowania ziarn pyłku traw przypadało na koniec czerwca, natomiast w latach 1993, 1995 i 1996 na przełom maja i czerwca.

Ziarna pyłku innych roślin zielnych, czyli roślin zielnych z pominięciem traw występowały w okresie późno-letnim i jesiennym. Ich ilości są niewielkie w porównaniu np. z ilością ziarn pyłku drzew. Największe nasilenie występowania ziarn pyłku zielnych przypada na drugą połowę lipca i przełom lipca – sierpnia. W tym czasie dominują ziarna pyłku pokrzywy (*Urtica*), szczawiu (*Rumex*), babki (*Plantago*). W sierpniu natomiast przeważają ziarna pyłku komosy (*Chenopodiaceae*), bylicy (*Aetemisia*), a jako ostatnie występują ziarna ambrozji (*Ambrosia*) od drugiej połowy sierpnia do drugiej połowy października. Obserwacje te są zbieżne z danymi z innych punktów (11, 31, 81).

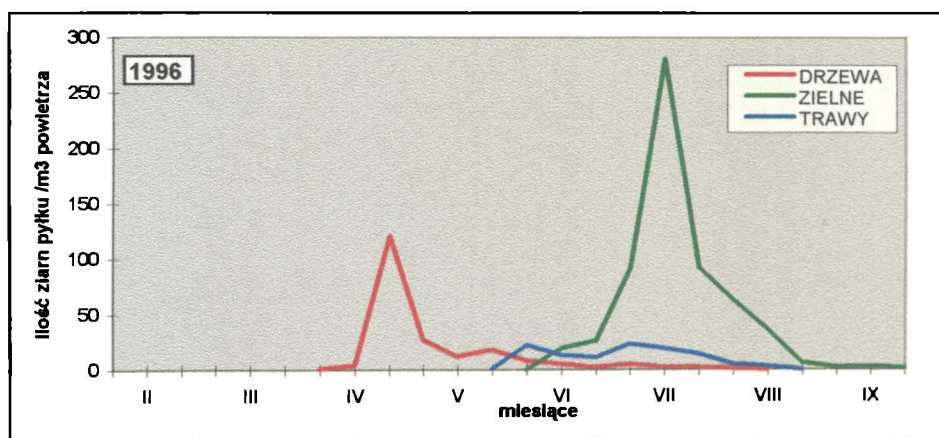
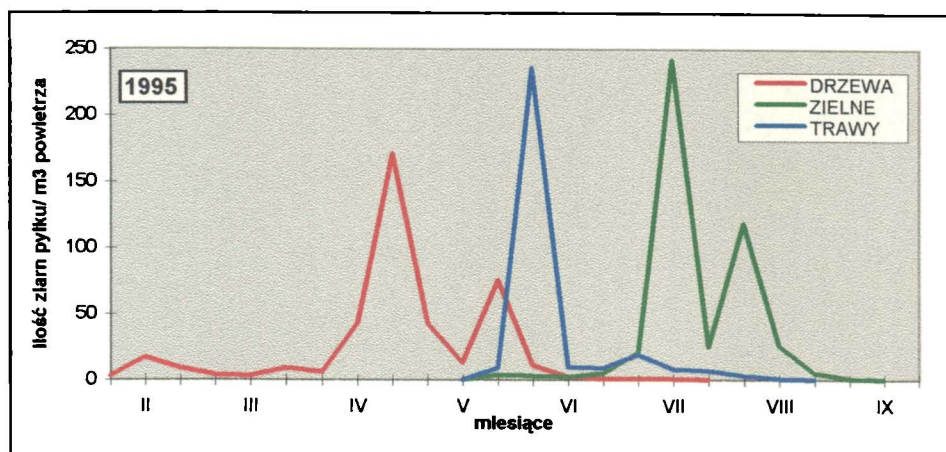
<b>Rok oznaczeń</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>
<b>Taksony</b>					
Acer	112	43	101	33	19
Aesculus	78	49	16	2	5
Alnus	1	838	1259	264	46
Betula	2912	1648	4662	1302	126
Carpinus	103	379	617	164	1
Corylus	3	66	150	90	12
Fagus	72	26	17	268	13
Fraxinus	81	423	101	510	1
Juniperus	72	3	0	12	26
Picea	57	29	3	75	8
Pinus	2703	603	670	786	363
Populus	292	152	273	211	158
Quercus	273	357	450	147	114
Rosaceae	116	30	65	0	80
Salix	137	93	56	134	45
Sambucus	0	52	0	0	7
Taxus	0	12	38	12	0
Tilia	29	16	24	20	16
Ulmus	176	117	58	114	68
<b>DRZEWA, KRZEWY</b>	<b>7217</b>	<b>4868</b>	<b>8425</b>	<b>4154</b>	<b>2108</b>
Poaceae	2082	942	1240	847	1093
Secale	41	24	21	12	26
<b>TRAWY</b>	<b>576</b>	<b>966</b>	<b>1261</b>	<b>859</b>	<b>1119</b>
Ambrosia	136	1	71	18	19
Artemisia	653	192	345	2628	2421
Asteraceae	30	15	6	0	0
Brassicaceae	0	8	0	0	0
Chenopodiaceae	217	84	39	2064	2049
Cyperaceae	10	2	0	0	0
Filipendula	4	33	0	0	0
Plantago	250	50	61	93	76
Rumex	172	84	65	69	422
Urtica	2028	1280	980	1517	3770
<b>ZIELNE</b>	<b>3507</b>	<b>1749</b>	<b>1567</b>	<b>6389</b>	<b>8757</b>
Varia	18	576	378	13	235
<b>SUMY ROCZNE</b>	<b>11318</b>	<b>8159</b>	<b>11631</b>	<b>11415</b>	<b>12219</b>
<b>IŁOŚĆ TAKSONÓW</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>26</b>	<b>25</b>	<b>26</b>

Tab. 2. Zestawienie sum rocznych dla wszystkich oznaczonych taksonów w latach 1992 - 1996.





Wyk. 1. Występowanie ziarn pyłku drzew, roślin zielnych i traw w Krakowie w latach 1992 - 1994 (średnie dane z 10-ciu dni)



Wyk. 2. Występowanie ziarn pyłku drzew, roślin zielnych i traw w Krakowie w latach 1995 - 1996 (średnie dane z 10-ciu dni)

Przedstawione powyżej różnice w ilościach ziarn pyłku występującego w atmosferze, jak i nieznaczne przesunięcia w sezonie ich występowania wynikają głównie ze zmieniających się warunków meteorologicznych.

Obtułowicz K., Szczepanek K. i in. wskazują, że objawy alergii pyłkowej korelujące z opadem mogą mieć różne nasilenie, lecz czas ujawniania objawów ulega tylko nieznacznym przesunięciom (63, 64).

Szczególnie ważna dla prowadzonych badań była analiza stężenia pyłku roślin w kolejnych dniach w danym sezonie. Wykazała ona znaczne wahania dobowe w stężeniu ziarn poszczególnych analizowanych taksonów w kolejnych dniach sugerując możliwości wpływu tego zjawiska na nasilenie objawów u obserwowanych chorych (Wyk. 3a,3b,3c,3d – podrozdział 4.2).

#### **4. 2. Skuteczność badanych leków oceniana na podstawie zmian wskaźnika objawów.**

Wyniki tej oceny przedstawiono w Tabl. 3a, 3b, 3c.

Po zastosowaniu Zyrtecu (Tabl. 3a) zmniejszenie natężenia objawów (ujemny procentowy wskaźnik zmiany objawów - Iob) obserwowano u 14 chorych (47% leczonych).

Po otrzymaniu preparatu Cromohexal (Tabl. 3b) zmniejszenie objawów chorobowych wykazano u 15 chorych (50% leczonych).

Po zastosowaniu preparatu Rhinocort (Tabl. 3c) zmniejszenie objawów alergii pyłkowej stwierdzono u 17 chorych (57% leczonych).

W ocenie wszystkich trzech leków badanych przeciętne zmniejszenie wskaźnika objawów wynosiło ok. 30%.

Wprowadzenie do oceny skuteczności badanych leków analizy zmian w opadzie (Iop) podczas ich stosowania i wskaźnika objawów skorygowanego opadem (X) w nieznaczny sposób zmniejszyło odsetek osób skutecznie leczonych. Skorygowany opadem wskaźnik objawów wskazywał na skuteczność preparatów Zyrtec i Cromohexal u 11 chorych (Tabl. 3a, 3b, 5), co stanowi 36 % z grupy i na

skuteczność preparatu Rhinocort (Tabl. 3c, 5) u 14 chorych, co stanowi 47% badanych.

Pozornie niewielkie zmniejszenie odsetka chorych skutecznie leczonych badanymi lekami przez wprowadzenie do oceny wskaźnika objawów skorygowanego opadem (Tabl. 4) przy wnikliwej analizie ujawniło jednak, że spowodowało to istotną zmianę oceny skuteczności badanych leków u poszczególnych chorych. W tabl. 4 jest to widoczne jako zmiana pola zacięniowanego u danego chorego w ocenie skuteczności z użyciem wskaźnika objawów (Iob) i wskaźnika X.

W przypadku preparatu Zyrtec wprowadzenie do oceny wskaźnika X (Tabl. 4 i 5) doprowadziło do zmiany oceny jego skuteczności u 9 chorych, w przypadku preparatu Cromohexal u 10 chorych, a w przypadku preparatu Rhinocort u 2 chorych. Zmiana oceny skuteczności dotyczyła zatem przy ocenie wszystkich trzech leków ok. 30% chorych.

Użycie statystyki kappa wykazało małą zgodność ocen skuteczności leku opartej na analizie zmian samego wskaźnika objawów i wskaźnika objawów skorygowanego zmianami w opadzie. Współczynnik kappa wyniósł dla Zyrtecu 0.39, dla Cromohexalu 0.26 i dla Rhinocortu 0.22. Dowodzi to istotnej wartości wprowadzenia do oceny skuteczności leków stosowanych w alergii pyłkowej korekty związanej z wpływem zmian w opadzie na poziom objawów choroby.

Lp.	Dobowe wskaźniki objawów		Zmiana dobowych wskaźników	Dobowe stężenia ziarn pyłku		Zmiana dobowych stężeń	Skorygowany opadem wskaźnik objawów w % X
	Przed lekiem S1	Po leku S2	w% Iob	Przed lekiem P1	Po Leku P2	w% Iop	
1	10	5	-50	53	53	0	-50
2	21	12	-42	426	215	-49	+7
3	12	11	-8	109	57	-48	+40
4	10	14	+40	115	2	-98	+138
5	0	8	+800	166	48	-71	+871
6	4	14	+250	459	285	-34	+284
7	6	5	-16	440	255	-49	+33
8	6	3	-50	39	25	-36	-14
9	6	7	+16	168	45	-73	+89
10	4	7	+75	7	25	+257	-182
11	12	10	-17	42	50	+19	-36
12	9	9	0	137	111	-19	+19
13	7	6	-16	79	12	-85	+69
14	5	11	+120	45	93	+107	+3
15	3	3	0	168	110	-35	+35
16	11	10	-16	33	47	+42	-58
17	6	4	-66	121	148	+22	-88
18	4	4	0	174	98	-44	+44
19	11	10	-9	37	73	+97	-106
20	9	9	0	168	45	-73	+73
21	7	10	+42	31	55	+7	+35
22	12	8	-33	380	375	-1	-32
23	6	8	+33	24	11	-54	+89
24	20	17	-15	137	111	-19	+4
25	5	10	+50	69	55	-20	+70
26	10	7	-30	119	34	-71	+41
27	3	7	+133	300	1053	+251	-48
28	3	4	+33	42	25	-40	+73
29	11	6	-45	64	52	-19	-26
30	9	9	0	37	73	+97	-97

Tabela 3a. Dobowe wskaźniki objawów i stężeń ziarn pyłku podczas stosowania preparatu ZYRTECU

- S1 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów przed podaniem leku
- S2 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów po podaniu leku
- Iob – zmiana dobowych wskaźników objawów w %
- P1 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku przed podaniem leku
- P2 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku po podaniu leku
- Iop – zmiana dobowych stężeń ziarn pyłku w %
- X – skorygowany opadem (zmianą dobowych stężeń ziarn pyłku) wskaźnik objawów

Lp.	Dobowe wskaźniki objawów		Zmiana dobowych wskaźników w% Iob	Dobowe stężenia ziarn pyłku		Zmiana dobowych stężeń w% Iop	Skorygowany opadem wskaźnik objawów w % X
	Przed lekiem S1	Po Leku S2		Przed lekiem P1	Po Leku P2		
1	27	26	-4	138	214	+55	-59
2	27	40	+48	139	135	-3	+51
3	30	44	+46	604	228	-62	+108
4	20	30	+50	202	41	-80	+130
5	15	10	-33	352	206	-41	+8
6	30	30	0	189	101	-47	+47
7	19	37	+95	68	64	-6	+101
8	12	22	+83	222	185	-17	+100
9	19	17	-11	58	41	-29	+18
10	11	13	+18	482	292	-39	+57
11	1	0	-100	163	69	-58	-42
12	18	16	-11	248	275	+11	-22
13	14	7	-50	487	259	-47	-3
14	36	36	0	424	654	+54	+54
15	21	21	0	163	245	+50	+50
16	17	14	-17	604	400	-34	+17
17	13	21	+62	239	205	-14	+76
18	15	20	+33	10	730	+740	-697
19	20	20	0	58	95	+64	-64
20	20	20	0	262	261	-1	+1
21	35	30	-14	101	58	-43	+29
22	6	5	-17	20	720	+740	-737
23	4	11	+175	101	115	+14	+161
24	30	27	-11	248	275	-11	0
25	14	13	-7	326	316	-3	-4
26	30	19	-37	892	309	-65	+28
27	17	18	+6	919	501	-45	+51
28	14	10	-29	620	407	-34	+5
29	15	16	-7	269	303	+13	-20
30	30	27	-23	151	77	-49	+26

Tabela 3b. Dobowe wskaźniki objawów i stężeń ziarn pyłku podczas stosowania preparatu CROMOHEXALU

- S1 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów przed podaniem leku
- S2 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów po podaniu leku
- Iob – zmiana dobowych wskaźników objawów w %
- P1 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku przed podaniem leku
- P2 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku po podaniu leku
- Iop – zmiana dobowych stężeń ziarn pyłku w %
- X – skorygowany opadem (zmianą dobowych stężeń ziarn pyłku) wskaźnik objawów

Lp.	Dobowe wskaźniki objawów		Zmiana dobowych wskaźników w% Iob	Dobowe stężenia ziarn pyłku		Zmiana dobowych stężeń w% Iop	Skorygowany opadem wskaźnik objawów w % X
	Przed lekiem S1	Po Leku S2		Przed lekiem P1	Po Leku P2		
1	18	15	-17	356	277	-22	+5
2	22	20	-9	117	58	-51	+42
3	32	28	-13	320	969	+203	-216
4	42	32	-24	519	896	+73	-97
5	15	17	+13	262	268	+3	+10
6	26	24	-8	165	224	+36	-44
7	22	19	-14	214	248	+16	-30
8	12	15	+25	428	146	-66	+91
9	28	41	+46	31	762	+2358	-2312
10	10	9	-10	492	66	-87	+77
11	28	26	-7	121	249	+106	-113
12	23	27	+17	137	69	+50	-34
13	14	10	-29	10	569	+5590	-5619
14	27	30	+11	24	10	-58	+69
15	21	21	0	654	262	-60	+60
16	15	11	-27	134	81	-40	+13
17	16	12	-25	41	24	-41	+16
18	15	4	-73	159	46	-71	-2
19	28	23	-18	359	122	-66	+48
20	13	18	+38	46	23	-50	+88
21	26	29	+12	288	755	+162	-150
22	31	10	-68	119	101	-15	-53
23	19	21	+11	74	85	+15	-4
24	44	30	-32	100	63	-37	+5
25	17	13	-24	214	609	+185	-209
26	8	20	+150	21	31	+48	+102
27	25	19	-24	327	105	+68	-92
28	11	29	+164	106	128	+21	+143
29	19	34	+79	77	136	+77	+2
30	33	35	+6	93	90	-3	+9

Tabela 3c. Dobowe wskaźniki objawów i stężeń ziarn pyłku podczas stosowania preparatu RHINOCORTU.

- S1 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów przed podaniem leku
- S2 – średnia wartość dobowych wskaźników objawów po podaniu leku
- Iob – zmiana dobowych wskaźników objawów w %
- P1 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku przed podaniem leku
- P2 – średnia wartość dobowych stężeń ziarn pyłku po podaniu leku
- Iop – zmiana dobowych stężeń ziarn pyłku w %
- X – skorygowany opadem (zmianą dobowych stężeń ziarn pyłku) wskaźnik objawów



l.p.	ZYRTEC			CROMOHEXAL			RHINOCORT		
	Iob	Iop	X	Iob	Iop	X	Iob	Iop	X
1	-50	0	-50	-4	+55	-59	-17	-22	+5
2	-42	-49	+7	+48	-3	+51	-9	-51	+42
3	-8	-48	+40	+46	-62	+108	-13	+203	+190
4	+40	-98	+138	+50	-80	+130	-24	+73	-97
5	+400	-71	+871	-33	-41	+8	+13	+3	+10
6	+250	-34	+284	0	-47	+47	-8	+36	-44
7	-16	-49	+33	+95	-6	+101	-14	+16	-30
8	-50	-36	-14	+83	-17	+100	+25	-66	+91
9	+16	-73	+89	-11	-29	+18	+46	+2358	-2312
10	+75	+257	-182	+18	-39	+57	-10	-87	+77
11	-17	+19	-36	-100	-58	-42	-7	+106	-113
12	0	-19	+19	-11	+11	-22	+17	+50	-34
13	-16	-85	+69	-50	-47	-3	-29	+5590	-5619
14	+120	+107	+13	0	+54	+54	+11	-58	+69
15	0	-35	+35	0	+50	+50	0	-60	+60
16	-16	+42	-58	-17	-34	+17	-27	-40	+13
17	-66	+22	-88	+62	-14	+76	-25	-41	+16
18	0	-44	+44	+33	+740	-707	-73	-71	-2
19	-9	+97	-106	0	+64	+64	+18	-66	+48
20	0	-73	+73	0	-1	+1	+38	-50	+88
21	+42	+7	+35	+14	-43	+29	+12	+162	-150
22	-33	-1	-32	-17	+740	-757	-68	-15	-53
23	+33	-54	+89	+175	+14	+161	+11	+15	-4
24	-15	-19	+4	-11	-11	0	-32	-37	+5
25	+50	-20	+70	-7	-3	-4	-24	+185	-209
26	-30	-71	+41	-37	-65	+28	+150	+48	+102
27	+133	+251	-48	+6	-45	+51	-24	+68	-92
28	+33	-40	+73	-29	-34	+5	+164	+21	+143
29	-45	-19	-26	-7	+13	-20	+79	+77	+2
30	0	+97	-97	-23	-49	+26	+6	-3	+9

Tab. 4 : Wskaźniki procentowych zmian objawów ( Iob), opadu ( Iop) oraz wskaźnik objawów skorygowany opadem u badanych chorych z alergią pyłkową otrzymujących oceniane leki. Pola zaciemnione oznaczają skuteczność leku wg przyjętych zasad oceny na podstawie wartości Iob i wartości X.



Analiza kierunku zmian objawów i opadu w czasie stosowania każdego z leków u poszczególnych chorych pozwoliła wyłonić 4 możliwe sytuacje przedstawione w analizie ocenianych leków na wykresach 3a, 3b, 3c, 3d i zbiorczo dla każdego leku na wykresach 4a, 4b, 4c.

Przedstawione graficznie, na wybranych przykładach, cztery możliwe sytuacje obrazujące zmiany w objawach i opadzie przed i po podaniu wskazują na trudności w wyciąganiu wniosków z ich analizy, na złożoność zależności zjawisk istotnych dla oceny skuteczności leków. Pomimo to są właściwym przykładem celowości uwzględniania analiz zmian w objawach i w opadzie podczas tej oceny. Ostatecznie wskazują na możliwość przyporządkowania badanych chorych do grup A, B, C, D i na obiektywniejszą ocenę skuteczności leku przy pomocy wskaźnika X.

Zmniejszenie objawów w toku stosowania leków mogło się łączyć ze wzrostem opadu (grupa A) i świadczyło o istotnej skuteczności leku. Potwierdzają to dane umieszczone w Tabl. 5. Ocena skuteczności leku w tej grupie była zgodna zarówno wg wskaźnika objawów, jak i wskaźnika objawów skorygowanego opadem.

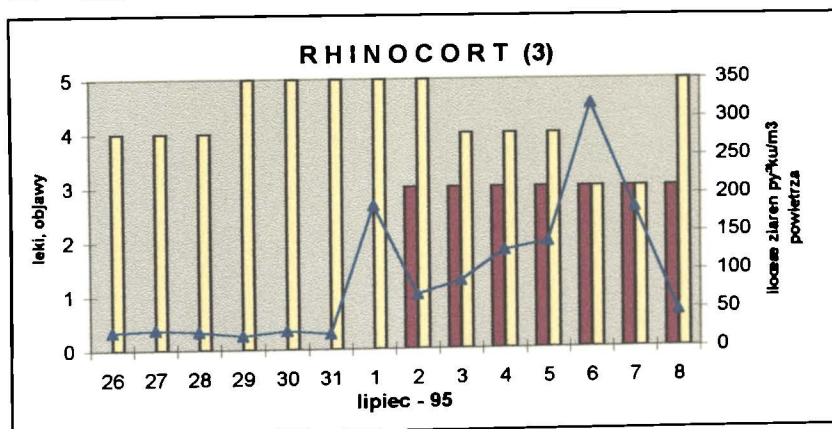
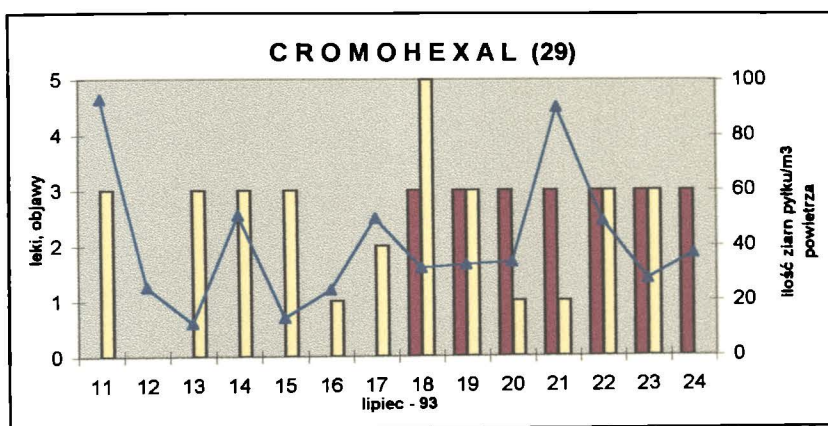
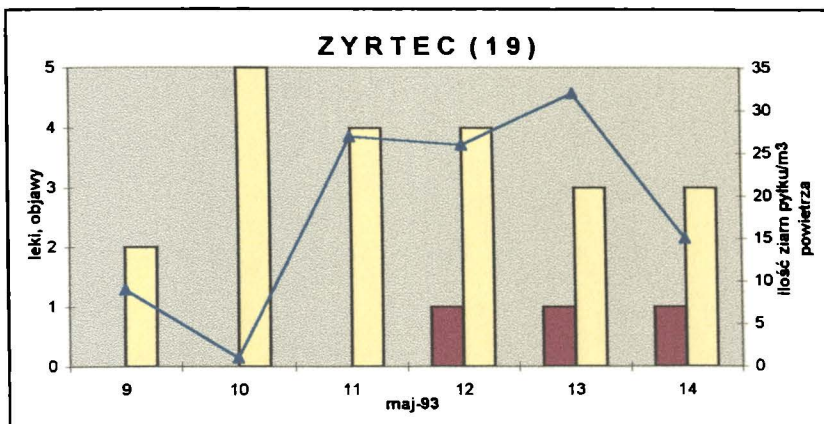
Zmniejszenie objawów w czasie stosowania leku mógł jednak towarzyszyć spadek opadu (grupa B). Skuteczność leku zależała od wielkości zmian w opadzie. Wprowadzenie do oceny skuteczności leku wskaźnika X potwierdziło jedynie jego skuteczność w pojedynczych przypadkach (Tabl. 5). W 6-9 przypadkach na 30 (około 23%) ocenianych pozorna skuteczność leku wynikała ze spadku opadu.

W grupie C pomimo stosowania leku objawy choroby narastały. Jednak wgląd w opad ujawnił jego znaczny wzrost. Zmiana wskaźnika objawów wskazywała na nieskuteczność działania leku. Wprowadzenie do oceny wskaźnika X (Tabl. 5) wykazało jednak skuteczność leku w pojedynczych przypadkach sugerując, że działanie leku objawiało się słabszym rozwojem objawów niż wskazywał na to wzrost opadu pyłku. Tę pozorną nieskuteczność (Tabl. 5) wykazano w 3 - 4 przypadków na 30 badanych co stanowi 12%.

Tak prowadzona analiza zmian objawów i opadu w toku stosowania badanych leków u poszczególnych chorych pozwoliła wreszcie wyłonić czwartą grupę chorych (grupa D), w której objawy choroby narastały pomimo spadku opadu

i stosowania badanego leku.

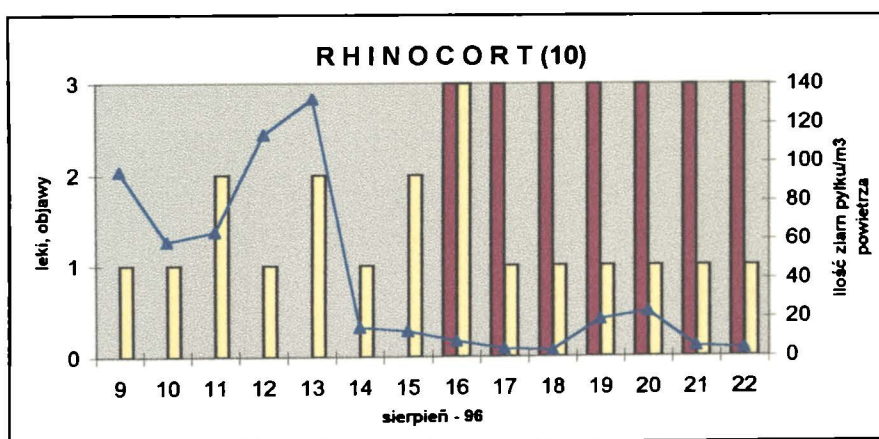
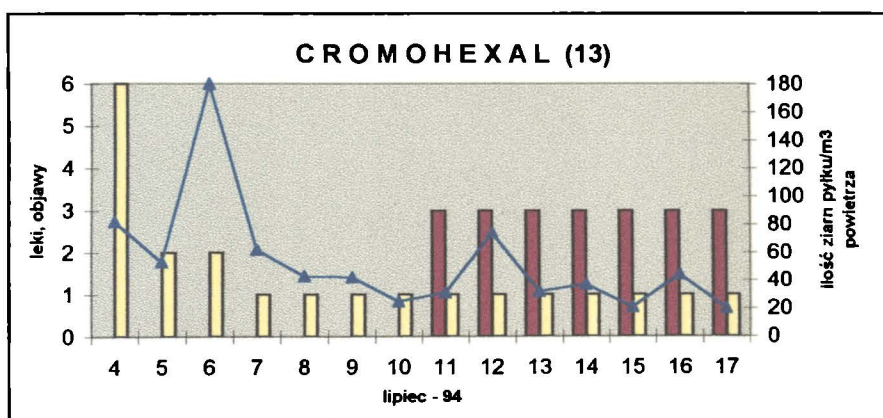
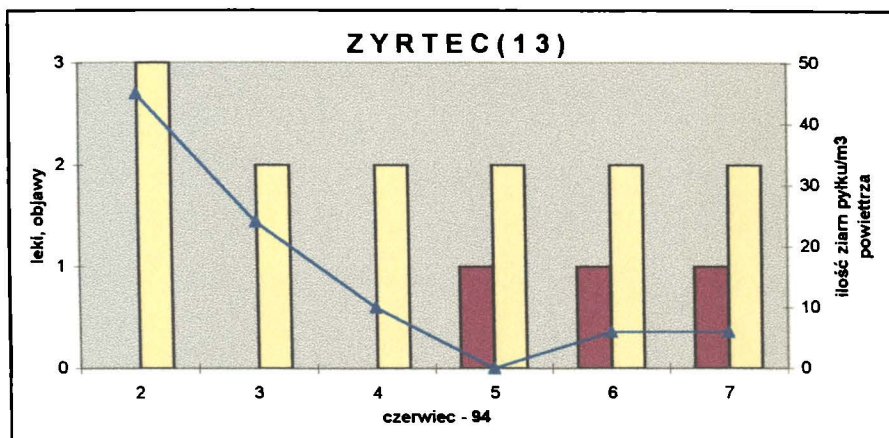
Skuteczność badanego leku (Tabl. 5) zarówno w ocenie zmian wskaźnika objawów, jak i wskaźnika X była negatywna w tej grupie. Wzrost objawów alergii pyłkowej pomimo spadku opadu pyłku wymaga wyjaśnień, co do wystąpienia innej przyczyny rozwoju objawów.



Wyk. 3a. Wykresy przedstawiające sytuację I-szą po podaniu leku (spadek objawów przy wzroście opadu).

Legenda:

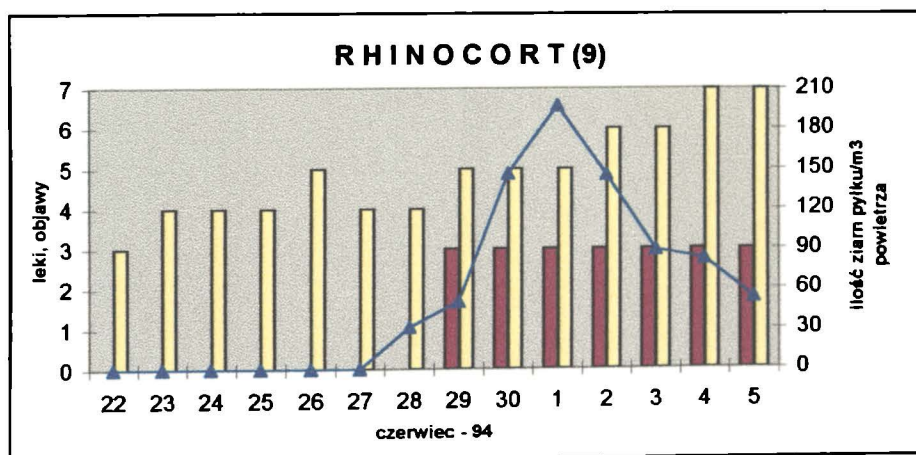
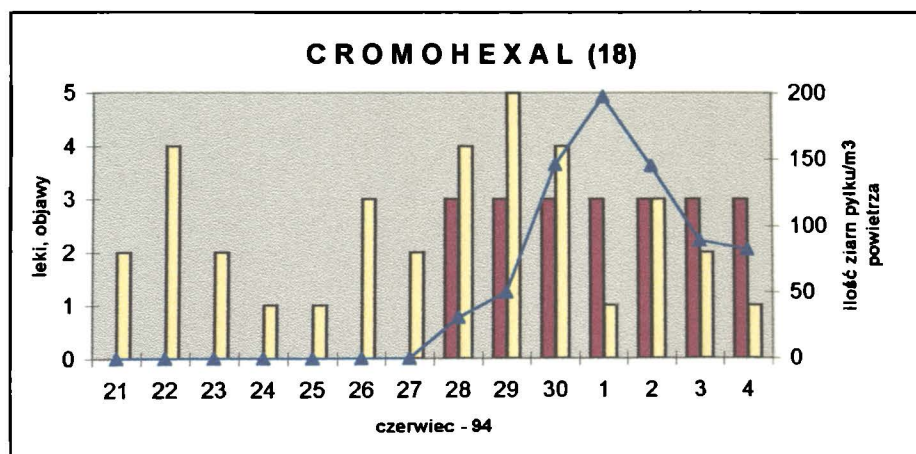
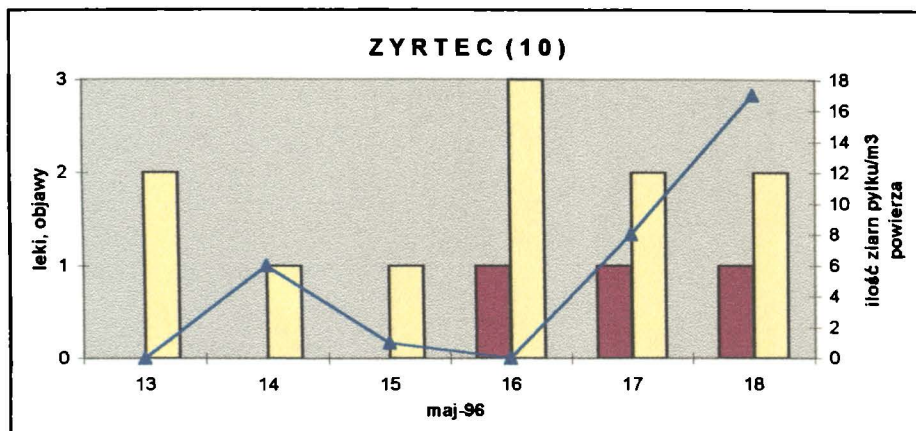
	leki	
	objawy	
		pyłki



Wyk. 3b. Wykresy przedstawiające sytuację II-gą po podaniu leku (spadek objawów i spadek opadu).

Legenda:

- leki
- objawy
- pyłki

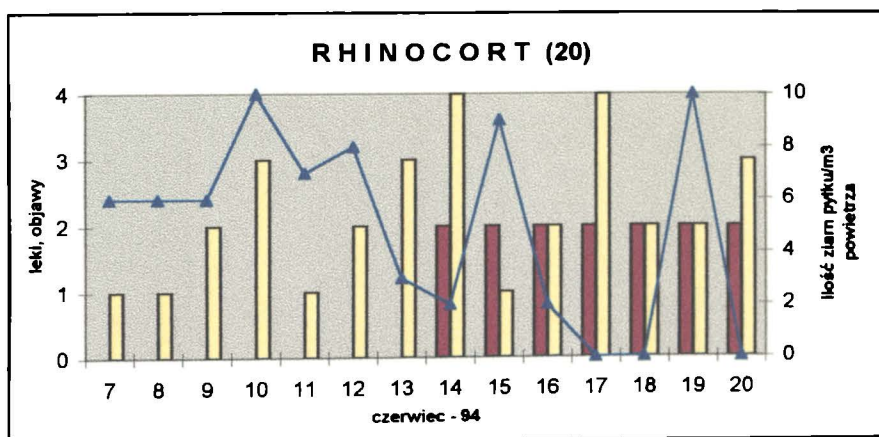
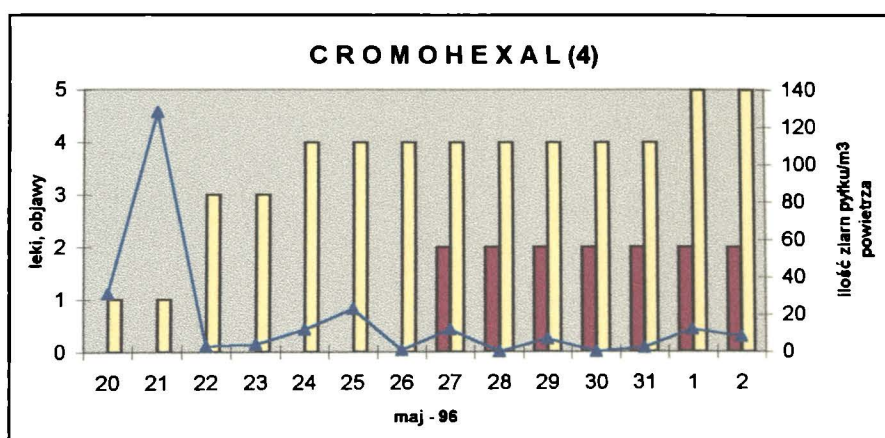
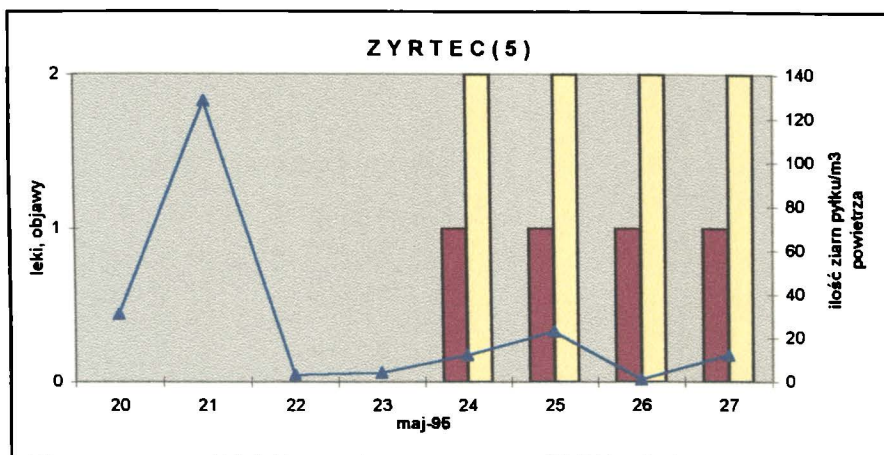


Wyk. 3c. Wykresy przedstawiające sytuację III-cią po podaniu leku (wzrost objawów przy wzroście opadu).

Legenda:

- leki
- objawy
- pyłki





Wyk. 3d. Wykresy przedstawiające sytuację IV-tą po podaniu leku (wzrost liczby objawów przy spadku opadu).

Legenda:

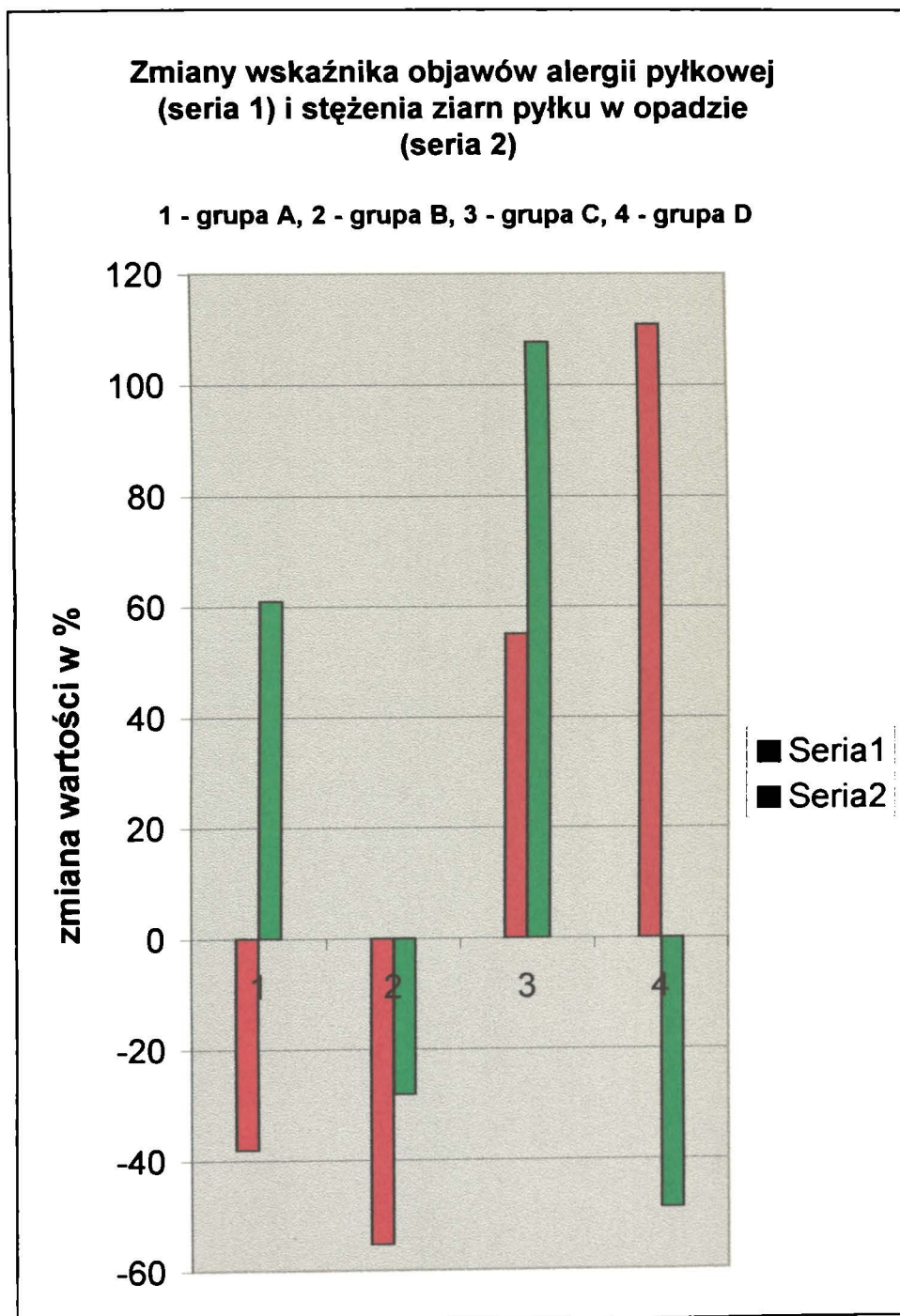
- leki
- objawy
- pyłki

grupa

% zmian wskaźnika objawów:

% zmian stężenia pyłku:

A	B	C	D
-38,3	-55,4	55	111
61	-28,3	107,8	-49



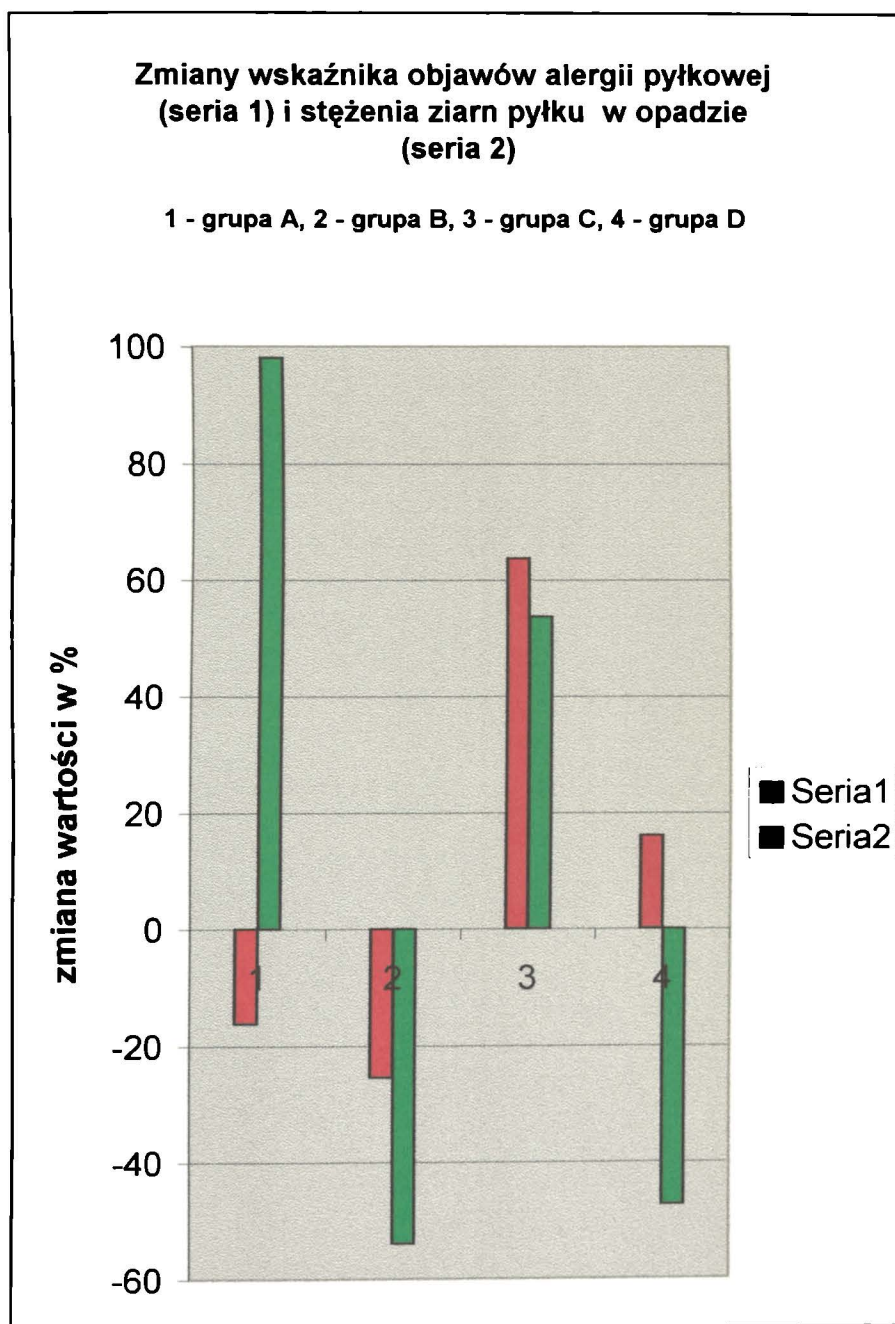
Wyk. 4a. Zmiany wskaźnika objawów alergii pyłkowej i stężenia ziarn pyłku w opadzie podczas stosowania preparatu ZYRTEC

grupa

% zmian wskaźnika objawów:

% zmian stężenia pyłku:

A	B	C	D
-16,3	-25,6	63,7	16
98,1	-54	53,7	-47,4



Wyk. 4b. Zmiany wskaźnika objawów alergii pyłkowej i stężenia ziarn pyłku w opadzie podczas stosowania preparatu RHINOCORT

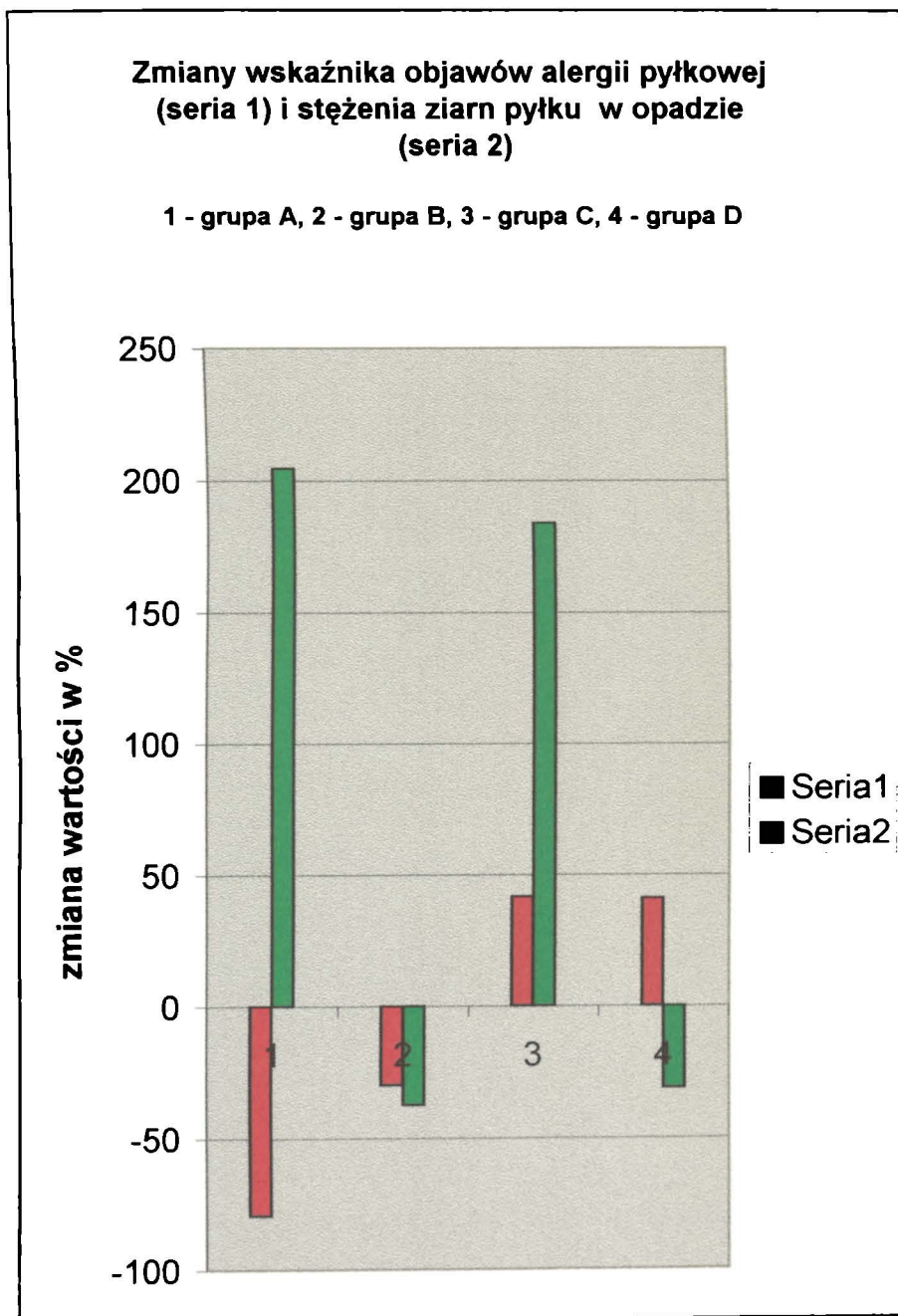


grupa

% zmian wskaźnika objawów:

% zmian stężenia pyłku:

A	B	C	D
-79,7	-30,2	41,6	41
204,7	-37,6	184	-31,4



Wyk. 4c. Zmiany wskaźnika objawów alergii pyłkowej i stężenia ziarn pyłku w opadzie podczas stosowania preparatu CROMOHEXAL

GRUPA PACJENTÓW	A	B	C	D	RAZEM
<b>I. ZYRTEC</b>					
Liczba chorych	4	10	5	11	30
Zmiana S w %	-38,3	-55,4	+55,0	+111,0	
Zmiana opadu w 5	+ 61,0	-28,3	+107,8	-49,0	
Skuteczność leku					
Wg wskaźnika:					
„Job”	4	10	0	0	14(46%)
„X”	4	4	3	0	11(36%)
<b>II. CROMOHEXAL</b>					
Liczba chorych	4	11	5	10	30
Zmiana S w %	-79,7	-30,2	+41,6	+41,0	
Zmiana opadu w 5	+204,7	-37,6	+184,0	-31,4	
Skuteczność leku					
Wg wskaźnika:					
„Job”	4	11	0	0	15(50%)
„X”	4	3	4	0	11(36%)
<b>III. RHINOCORT</b>					
Liczba chorych	8	9	8	5	30
Zmiana S w %	-16,3	-25,6	+63,7	+16,0	
Zmiana opadu w 5	+98,1	-54,0	+53,7	-47,4	
Skuteczność leku					
Wg wskaźnika:					
„Job”	8	9	0	0	17(56%)
„X”	8	2	4	0	14(46%)

Tab. 5. Skuteczność badanych leków oceniana na podstawie zmian wskaźnika objawów (S) oraz wskaźnika objawów skorygowanego opadem (X) w grupach A, B, C. i D

## 5. DYSKUSJA.

Ocena skuteczności leków stosowanych u chorych z objawami alergii pyłkowej, podobnie jak i skuteczności odczulania, czyli swoistej immunoterapii tego schorzenia wg wielu autorów (7, 40, 47, 58, 67, 74) jest często problematyczna. Jedną z głównych przyczyn trudności w ocenie jest pomijanie w niej zmian w natężeniu opadu ziarn pyłku oddziaływującego na chorego podczas stosowanego leczenia. To z kolei może prowadzić do błędnych wniosków, na które wskazują spostrzeżenia samych chorych, iż ten sam lek raz jest bardziej skuteczny, a raz mniej.

Dlatego różnice w ocenie skuteczności poszczególnych leków (24) wymagają ostrożności w interpretacji i weryfikacji nasilenia i zmian w opadzie ziarn pyłku podczas ich stosowania u chorego, a także analizy tolerancji tego leku u pacjenta.

Jak wskazują wyniki wieloletnich, systematycznych badań opadu ziarn pyłku prowadzone na całym świecie (19, 33, 78), w tym także w Polsce (30, 60, 64, 80, 81, 86), włącznie z wynikami analiz aeroplanktonu z lat 1992-1996 przedstawionymi w prezentowanej pracy, jest on ilościowo zmienny w kolejnych latach i różny w kolejnych dniach w każdym sezonie.

Równocześnie wieloletnie kliniczne badania objawów alergii pyłkowej (15, 63, 64) potwierdzają istnienie ścisłej korelacji pomiędzy obecnością i nasileniem objawów alergii pyłkowej, a obecnością oraz natężeniem uczulającego pyłku (19). Z tej przyczyny stała rejestracja natężenia opadu w Wielkiej Brytanii od 1942 roku, w USA od 1916 roku (74), a także w Polsce od 1982 roku (61, 81) okazała się istotna z punktu widzenia oceny klinicznej związku nasilenia opadu z nasileniem objawów i znalazła zastosowanie w diagnostyce i leczeniu alergii pyłkowej.

Na zmienność natężenia opadu ziarn pyłku w danym rejonie wpływa wiele czynników, wśród których szczególnie ważne są warunki meteorologiczne (28, 67, 70) zmienne w danym sezonie i kolejnych dniach. Należą do nich: temperatura, nasłonecznienie, wilgotność powietrza oraz siła i kierunek wiatru (20). Stąd ocena skuteczności leczenia objawów choroby prowokowanej ziarnami pyłku

roślin, oparta jedynie na obecności i nasileniu objawów musi budzić wątpliwości.

Z tej przyczyny podejmowane są stale próby wprowadzania matematycznych i statystycznych analiz do oceny tych zjawisk i ich zależności (8, 82).

Wprowadzanie ich jednak do codziennej praktyki napotyka trudności ze względu na uciążliwość proponowanych metod i małą przydatność praktyczną w prostej ocenie zjawiska.

Rzadko też daje się przeprowadzić poprawne wnioskowanie statystyczne dla oceny zjawisk przyrodniczych i ich wpływu na objawy schorzenia. Już przy ocenie samych zmian w opadzie ziarn pyłku zwraca się uwagę na to, iż winny być stosowane najprostsze metody analizy matematycznej, jak średnia arytmetyczna i średnia wartość procentowa. Wnioskowanie statystyczne może bowiem łatwo stworzyć pozory pewności w ocenie zjawisk przyrodniczych wieloczynnikowo-zależnych (83).

Stąd poszukiwanie wskaźnika opartego na prostym procentowym powiązaniu zmian w objawach i opadzie było przedmiotem analiz przedstawionych w niniejszej pracy. Procentowa różnica w zmianach średnich wartości wskaźnika objawów i opadu pyłku podczas stosowania leku pozwoliła ustalić, które z nich przeważały i ostatecznie wskazać jak zmieniał się wskaźnik objawów po uwzględnieniu zmian w opadzie w okresie objętym obserwacją.

W przedstawionych badaniach skuteczność stosowanych leków oceniana jedynie na podstawie zmian wskaźnika objawów choroby wykazana została u 14 chorych (46 % spośród 30 badanych) podczas stosowania preparatu Zyrtec, u 17 chorych (56 %) w przypadku Rhinocortu i u 15 chorych (50 %) w przypadku Cromohexalu. Dane te potwierdzają wyniki badań wielu autorów prowadzone także z użyciem placebo i podwójnej ślepej próby (2). Są także zgodne z wynikami działania tych leków opartymi na innych wskaźnikach, jak np. na wpływie na reaktywność histaminową skóry chorych, czy też na hamowanie napływu komórek eozynofilowych do tkanki (12, 24).

Wprowadzenie wskaźnika zmian objawów skorygowanego zmianami w opadzie pyłku wydaje się konieczne do uwiarygodnienia oceny skuteczności leku. Proponowany wskaźnik wydaje się być prostym do zastosowania w codziennej

praktyce i przydatnym sposobem oceny skuteczności leku w takim schorzeniu jak alergia pyłkowa.

Skuteczność badanych leków oceniana na podstawie tego wskaźnika w badanej grupie chorych okazała się nieco niższa. Zyrtec był skuteczny u 11 (36%) chorych, Rhinocort u 14, (46%) chorych, a Cromohexal u 11, (36%) chorych.

Szczegółowa analiza badanych chorych wykazała, że wprowadzenie do oceny stosowanych leków tego wskaźnika pozornie tylko nieznacznie obniżyło ich skuteczność w ogólnej ocenie grupy badanej. Miało natomiast istotny wpływ na zmianę oceny ich skuteczności u poszczególnych chorych (Tabl. 4 ).

Okazało się bowiem, że uwzględnienie wpływu kierunku i nasilenia zmian w opadzie podczas stosowania leku doprowadziło do zmiany oceny skuteczności u 8 spośród 30 chorych (26%) podczas stosowania Zyrtecu, u 11 spośród w czasie stosowania Rhinocortu (36%) i u 12 chorych podczas stosowania Cromohexalu (40%). Ostatecznie należy zauważyć, że u jednej trzeciej chorych doszło do zmiany oceny skuteczności wszystkich trzech badanych leków po wprowadzeniu do oceny wskaźnika objawów skorygowanych opadem (Tabl. 4 i 5).

Szczególnie cenna w wyjaśnianiu tego zjawiska okazała się dalsza, indywidualna analiza wpływu zmian w opadzie na skuteczność leku u poszczególnych chorych. Pozwoliła ona, jak to przedstawiono na wykresach (Wyk.3a, 3b, 3c) ujawnić 4 możliwe sytuacje, wymagające wyłonienia 4 grup chorych zależnie od zmian w objawach i opadzie podczas stosowania badanego leku.

Do pierwszej z nich (Tabl. 5) zaliczono chorych z grupy A, u których podczas stosowania leku wskaźnik objawów alergii pyłkowej uległ obniżeniu pomimo wzrostu natężenia opadu pyłku. Skuteczność leku w tej grupie chorych była zbieżna i niewątpliwa zarówno według zmian samego wskaźnika objawów, jak i wskaźnika skorygowanego opadem.

U chorych z grupy B, u których zmniejszenie wskaźnika objawów wskazywało na skuteczność badanego leku. Spadek w natężeniu opadu podczas oceny skuteczności leku w tych przypadkach był wyższy niż zmniejszenie objawów choroby.

W grupie C natomiast wskaźnik skorygowany opadem pozwolił na wyłonienie chorych z pozorną nieskutecznością leku, u których wzrost wskaźnika objawów był znacznie niższy niż wzrost natężenia opadu w czasie jego stosowania.

W następstwie indywidualnej oceny badanych zjawisk wyłoniono czwartą grupę chorych (grupa D) niezauważalną w toku oceny skuteczności badanego leku w całej grupie poddanej leczeniu. Chorych z tej grupy w analizie opartej na wskaźniku objawów zaliczono do nieskutecznie leczonych. Wzrostowi wskaźnika objawów choroby w toku stosowania leku towarzyszył u nich równoczesny spadek nasilenia opadu pyłku.

Zjawisko to pojawiło się u badanych podczas oceny wszystkich trzech leków. Dotyczyło 5 chorych stosujących Zyrtec, 11 podczas stosowania Rhinocortu i 10 podczas stosowania Cromohexalu. Byłoby ono trudne do wytłumaczenia podczas oceny skuteczności Zyrtecu, stosowanego tylko przez okres 3 dni, ze względu na możliwość wolniejszego cofania się objawów niż opadu, zwłaszcza u chorych, u których lek wprowadzono przy znacznie nasilonych objawach (8, 82). Trudno jest je jednak wytłumaczyć narastaniem objawów pomimo spadku natężenia opadu przez dłuższy okres (7 dni) przy stosowaniu np. Rhinocortu i Cromohexalu.

Wyłonienie tej grupy chorych i tego zjawiska było możliwe jedynie przy indywidualnej ocenie obserwowanych zjawisk zmierzających do ustalenia obiektywnej skuteczności badanych leków. Wykazało ono, że dokonywanie oceny skuteczności leku w alergii pyłkowej na podstawie średnich wartości zmian wskaźnika objawów dla całej grupy badanych chorych kryje w sobie wiele możliwych błędów. Istnieje bowiem konieczność np. wyłączenia z oceny właśnie chorych zaliczonych do grupy D, u których wzrost objawów zbiega się ze spadkiem natężenia w opadzie pyłku roślin.

Tego rodzaju zjawisko u osoby z alergią pyłkową wymaga indywidualnej oceny. Próba z lekiem powinna być wówczas wydłużona dla oceny jego skuteczności lub też powinna być ponowiona w okresie objawów średnio nasilonych.

Zachodzi także możliwość indukcji objawów chorobowych u chorego z alergią pyłkową pomimo spadku opadu ziarn pyłku roślin. Może to mieć miejsce

w przypadku ekspozycji na chorego alergenów krzyżowo reagujących z alergenami pyłkowymi, jak np. pokarmów lub wpływu innych czynników nie alergicznych, np. drażniących lub infekcyjnych.

Na podstawie przeprowadzonych badań i analiz należy wnioskować, że wszelka ocena leków objawowych u chorych z alergią pyłkową w danym sezonie opadu, jak i ocena skuteczności odczulania wymagają korekty oceny wskaźnika objawów zmianami w opadzie. Z drugiej strony ocenianie skuteczności leku w całej badanej grupie chorych winno być poszerzone o szczegółową analizę indywidualną u każdego chorego. Z oceny skuteczności leku powinny być usunięte przypadki, w których wszelkie wnioskowanie może być wątpliwe wskutek pojawienia się zjawisk i zależności trudnych do wyjaśnienia.

Przy analizie skuteczności leków stosowanych w alergii pyłkowej należy także wziąć pod uwagę inne zjawiska i uwzględnić to, że np. widoczna skuteczność leku w pewien sposób zależy także od nasilenia objawów w chwili jego wprowadzania, od stopnia wrażliwości chorego na opad. Stopień wrażliwości chorych jest bowiem różny, co powoduje, że u jednego chorego objawy występują przy przy stężeniu 15-75 ziarn w 1m<sup>3</sup> powietrza na 24 godziny, u innych do wywołania objawów konieczna jest dawka 4-10 razy wyższa (8). Podobne zjawisko obserwowane jest u chorych o ciężkim przebiegu alergii pyłkowej polegające na wolniejszym ustępowaniu objawów choroby niż samego opadu pod koniec sezonu wzmożonego pylenia się roślin (8).

Pominięcie oceny zmian w opadzie pyłku roślin w analizie skuteczności leków stosowanych w alergii pyłkowej wydaje się możliwa jedynie wówczas, gdy oceniamy skuteczność pojedynczej dawki leku w krótkim czasie lub gdy porównujemy skuteczność różnych leków w tym samym czasie, jak to ma miejsce w wielu badaniach (27, 49).

W przyszłości pewnym uproszczeniem oceny skuteczności badanego leku być może stanie się analiza zmian objawów i indywidualnej ekspozycji chorego na opad poprzez stosowanie osobistych próbkomierzy (pozwalających na odejście od ogólnych analiz w aeroplanktonie w danym rejonie) (26). Tego rodzaju próbkomierze są wprowadzane w ostatnich latach do nadzorowania

skuteczności leczenia i ustalania związku objawów chorego z ekspozycją na opad aeroplanktonu (23).

W świetle przedstawionych wyników badań własnych, jak i danych z piśmiennictwa wydaje się, że leczenie alergii pyłkowej, pomimo całkowicie podobnych objawów u poszczególnych chorych nie może być schematyczne. Wymaga indywidualnego doboru leku obejmującego przede wszystkim jego skuteczność, uwzględniającego ocenę zmian wskaźnika objawów skorygowanych opadem, jak i jego tolerancję (79). Jest ona często zależna, jak w przypadku leków stosowanych bezpośrednio na skórę od substancji dodatkowych (konserwanty, freony) oraz od ujawniania objawów ubocznych.



## 6. WNIOSKI.

1. Ocena skuteczności leku w leczenie alergii pyłkowej oparta jedynie na analizie zmian wskaźnika objawów może być mylna w około 30% przypadków.
2. Uwzględnienie zmian w opadzie podczas stosowania leków pozwala na:
  - a - wyłonienie przypadków pozornej nieskuteczności (ok. 12%) i pozornej skuteczności (ok. 23%) leku związanych ze zmianą w opadzie ziarn pyłku w czasie obserwacji,
  - b - wyłonienie chorych , u których dochodzi do wzrostu liczby objawów alergii pomimo spadku opadu pyłku z powodu ekspozycji na chorego innych, nie pyłkowych alergenów.
3. Uwzględnienie zmian w opadzie pyłku podczas stosowania leku pozwala na bardziej obiektywną ocenę jego skuteczności.
4. Wprowadzony do oceny skorygowany opadem wskaźnik objawów wydaje się być stosunkowo prostym i przydatnym w codziennej praktyce sposobem pozwalającym na taką ocenę.

## 7. STRESZCZENIE.

Badania przeprowadzono w grupie 30 chorych (13 kobiet, 17 mężczyzn) cierpiących na alergię pyłkową IgE zależną. Badani pozostawali w stałym leczeniu klinicznym w latach 1992-1996.

W okresie objawów choroby oceniano u każdego z nich skuteczność trzech leków. Stosowano Zyrtec w dawce 10 mg dziennie przez 3 dni, Cromohexal-nasal spray przez 7 dni oraz Rhinocort - nasal spray również przez 7 dni. Każdy okres leczenia danym lekiem był poprzedzony okresem równym czasowo długości stosowania badanego leku i służył jako okres kontrolny. Chorzy w sezonie prowadzili karty samoobserwacji, w których notowane były objawy choroby ze strony nosa, oczu i duszności w skali 0-3 każdy.

W okresie obserwacji prowadzona była stała analiza aeroplanktonu dla umożliwienia oceny wpływu natężenia zawartości ziarn pyłku roślin w powietrzu na rozwój objawów chorobowych. Ilość ziarn pyłku określano w przeliczeniu na 1 m<sup>3</sup> powietrza na 24 godziny.

Skuteczność leków badanych oceniano najpierw na podstawie zmian wskaźnika objawów w okresie stosowania leku w porównaniu do okresu kontrolnego, a następnie na podstawie zmian wskaźnika objawów skorygowanego opadem. Stanowił on różnicę procentowych zmian odnośnie objawów i opadu podczas stosowania leku w porównaniu do okresu kontrolnego, przed jego podaniem.

Skuteczność wszystkich trzech leków oceniana na podstawie zmian wskaźnika objawów skorygowanego opadem była w ocenie grupowej nieznacznie niższa od oceny skuteczności na podstawie zmian wskaźnika samych objawów.

Jednak indywidualna analiza skuteczności z użyciem zmian wskaźnika objawów skorygowanego opadem wykazała, iż jego wprowadzenie spowodowało zmianę oceny skuteczności badanych leków u około jednej trzeciej badanych chorych. Wyłoniono przypadki pozornej skuteczności leków, wynikające ze spadku natężenia opadu w czasie stosowania leku oraz przypadki pozornej nieskuteczności leku spowodowanej silnym wzrostem opadu podczas stosowania leku.

## 8. PIŚMIENNICTWO.

1. Aalbers R., Kauffman H. K., Groen H., Koeter G. H., Dr Monchy J. G. R. 1991. The effect of nedocromil sodium on the early & late reaction of allergen induced bronchial hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 87:993-1001.
2. Adkinson N. et al. 1997. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *The New Engl. J. Med.* 336,5: 117-123.
3. Arrang J. M., Garberg M. 1987. Highly potent and selective ligands for histamine H<sub>3</sub> receptor. *Nature.* 327: 117-123.
4. Barnes P. J., Holgate S. T., Laitinen L. A., Pauwels R. 1995. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium. *Clin. Exp. Allergy.* 25:771-786.
5. Becker W. M. 1995. Grass pollen allergens and relevant structures. XVI EAAC Congress Proceeding. 529-535.
6. Belin L. 1972. Studies of birch pollen antigens with special reference to the allergenic principle. *Grana.* 65,125.
7. Bortenschlager I., Bortenschlager S., Frank A. 1987. Der Pollenflug in Tirol in Abhängigkeit Von der Höhenlage als Grundlage für Diagnose und Therapie der Pollenallergie. *Allergologie:* 10, 4: 137-142.
8. Bromstrom G., Moller C. A. 1990. A new method to relate symptoms scores with pollen counts. A dynamic model for comparison of treatment of allergy. *Grana.* 28: 123-128.
9. Brown H. M., Storey G., George W. H. S. 1972. Beclomethasone dipropiate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br. Med. J.* 1: 585-590.
10. Buczyłko K. 1995. Miejscowe i ogólnoustrojowe objawy pyłkowicy. Pollens and pollinosis. Current problems. Śpiewak R. ed. 18-20. Inst. of Agric. Med. Lublin.
11. Buczyłko K., Wnuk M. 1979. Analiza palinologiczna dynamiki występowania pyłków roślin w Łodzi. *Otolaryng. Pol.* 33, 3:265-271.
12. Campoli-Richards D., Buckley M., Fitton A. 1990. Cetirizine. A review of its

- pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen induced asthma and chronic urticaria. *Drugs*. 40:762-781.
13. Chyrek-Borowska S., Wiśniewski K. 1989. *Farmakoterapia chorób alergicznych* PZWL. Warszawa.
  14. Cichocka-Jarosz E. 1997. *Praca doktorska. Skuteczność swoistej immunoterapii u dzieci z alergią pyłkową w ocenie klinicznej i laboratoryjnej.* Kraków. CMUJ.
  15. Cosentino S., Elisabetta M. et al. 1995. Pollen and mould allergy in southern Sardinia (Italy): comparison of skin-test frequencies and air sampling data. *Grana*. 34: 338-344.
  16. D'Amato G., Spieksma F. M. 1990. Allergenic pollen in Europe. *Grana*. 30: 67-70.
  17. D'Amato G., Spieksma F., Banini S. 1991. Allergenic pollen and pollinosis in Europe. Blackerell Scientific Public. Londyn.
  18. Danysz A. 1994. *Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy i studentów. Volumed.* Wrocław.
  19. Davies R., Smith L. P. 1973. Forecasting the start and severity of the hay fever season. *Clin. Allergy*. 3: 263-267.
  20. Dyakowska J. 1959. *Podręcznik palynologii.* Wydawnictwa geologiczne. Warszawa.
  21. Ellul-Mical R., Hansson E., Johansson S. A. 1980. Budesonide: A new corticosteroid in bronchial asthma. *Eur. J. Respir. Dis.* 61: 167-173.
  22. Faegri K., Iversen J. 1978. *Podręcznik analizy pyłkowej.* Wydawnictwo geologiczne. Warszawa..
  23. Fiorina A., Scordamaglia A., Mincarini M., Fregonese L., Canonica G. W. 1997. Aerobiologic particle sampling by a new Personal Collector (Partrap-FA 5Z) in comparison to the Hirst (Burkard) Sampler. *Allergy*. 52: 1026-1030.
  24. Fisher W.G. 1994. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Annals of Allergy*. 73, 6: 515-520.
  25. Fogle-Hansson M., Bende M. 1993. The significance of hypersensitivity to nuts in patients with birch pollen allergy. *Allergy*. 70: 495.

26. Frankland A., W. 1991. *Aerobiology in medicine*. Grana. 30: 19-23.
27. Frossard N., Lacronique J., Melac M., Benabdesselam O., Braun J. J., Glasser N., Pauli G. 1997. Onset of action in the nasal antihistaminic effect of cetirizine and loratadine in patient with allergic rhinitis. *Allergy*: 52, 205-209
28. Garcia J. J., Trigo M. M., Cabecudo B., Recio M., Vega J. M., Barber D., Carmona M. J., Cervera J. A., Toro F. J., Miranda A. 1997. Pollinosis due to Australian Pine (*Casuaria*) : an aerobiologic and clinical study in southern pain. *Allergy*: 52, 1: 11-17.
29. Ghamati Ahmad Majd a. F. 1995. The effect of air pollution on the allergenicity of *Pinus elderica* (Pinaceae) pollen. *Grana*. 34: 208-211.
30. Gniazdowska B., Doroszevska G., Doroszewski W. 1993. Uczulenia na alergeny pyłku chwastów w regionie bydgoskim. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 61: 7-8, 367-372.
31. Gniazdowski R., Klimas F. 1976. Wykorzystanie obserwacji palynologicznych i fenologicznych w ustalaniu szczegółowej etiologii pyłkowicy. *Otolaryng. Pol.* 30: 21-25.
32. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. 1994. *Allergy*. 49, suppl. 3.
33. Jager S. 1995. Short practical key for the recognition of the pollen important allergenic airborne grains in urban Europe. XVI ECACI 95. *Madryt*. 326-327.
34. Jager S., Mandrioli P. 1993. Airborne birch and grass pollen distribution in Europe 1993. *Aerobiology*. 10: 212..
35. Jakóbiak M. 1995. *Immunologia*. PWN.
36. Jells M. L. Interpretation of pollen count. 1991. *Ann. Allergy*: 67, 1-2.
37. Jutel M., Wrzyszczyk M. 1996. *Choroby alergiczne i astma*. Red. J. Małolepszy. Volumed. Wrocław. 585-592.
38. Kasprzyk I., Harmata K., Stach A., Stępańska D., Szczepanek K. 1997. Analiza dobowa występowania pyłku roślin wybranych taksonów roślin zielnych w 5 punktach w latach 1995 i 1996. I Ogólnopolska Konferencja Naukowa - *Biologia kwitnienia , nektarowania i zapylania roślin*. Lublin.
39. Kay A.B. 1991. Asthma and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 87: 893.

40. Kersten von W. 1985. Diagnostik der pollinose in der praxis. *Allergologie*. Jahrgang 8, 1:1-5.
41. Knox R. B. 1979. Pollen allergy. *Studies in biology*. 107
42. Kostowski W., Kubikowski P. 1991. *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. Warszawa. PZWL.
43. Laine S. 1972. Diffusion of proteins by intact birch pollen grains. Enzymic and antigenic activity. *Grana*: 65, 125-281.
44. Malling H. J., Weeke B. 1993. Immunotherapy. Position Paper. *Allergy*. 48, suppl. 14: 9-35.
45. Małolepszy J. 1996. *Choroby alergiczne i astma*. Wrocław. Volumes.
46. Massey W. A., Lichtenstein L. H. 1990. The effect of Antihistamines H1 antagonism in allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86: 1019-1024.
47. Mc Hugh S. M., Ewan P. W. 1992. A Clinical Index: a new method to assess efficacy of allergen immunotherapy. *Allergy*. 42: 115-120.
48. Mc Hugh S. M., Lavelle B., Kemeny D. M., Patel S., Ewan P. 1990. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronnyssimus* in allergic rhinitis comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG and IgG subclasses. *J. Allergy Clin. Immunol.*: 86: 521-532.
49. Miyamoto T. 1988. Allergy and changing environments urban pollution. *NER Allergy Proc.* 9: 328.
50. Meltzer E. O., Weiler JM., Michael D., Widlitz M. D. 1996. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action and safety of cetirizine, loratadine and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97: 617-626.
51. Moore D. D., Webb J. A., Collinson M. E. 1991. *Pollen analysis*. Blackwell scientific publications. Londyn.
52. Myszkowska D., Stobiecki M., Obtulowicz K., Szczepanek K. 1995. Daily fluctuations in the concentration of pollen allergy in aeroplancton of Cracow in 1991. *Pollen and Pollinosis: Current problems*: 26. Ed. R. Śpiewak. Inst. of Agric. Med. Lublin.

53. Negrini A. C. Pollens as allergens. 1992. *Aerobiologia*. 8: 9-15.
54. Nelson R. 1975. Pollen guide for allergy.
55. Nilsson S., Pragłowski J., Nilsson L. 1977. Atlas of airborne pollen grains and spores in Northern Europe. Natur oh Kultur. Orebro.
56. Obtulowicz K. 1993. Air pollution and pollen allergy. *Folia Medica Cracow*. XXXIV: 1-4. 121-128.
57. Obtulowicz K. 1988. Alergia pyłkowa. Programowanie i monitorowanie swoistej immunoterapii. *Folia Med. Cracow*. 22, 1-2: 21-46.
58. Obtulowicz K. 1996. Some aspects of aerobiology in Poland. *Aerobiology Newsletter*. 45.
59. Obtulowicz K., Kotlinowska T., Stobiecki M., Sajak T., Dechnik K., Hudzik A., Łączkowska T. 1996. Environmental air pollution and pollen allergy. *Ann. Agric. Environ. Med*. 3: 131-138.
60. Obtulowicz K., Myszkowska D. 1996. Aeroplancton and symptoms of pollen allergy in Cracow in 1991-1994. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2, 4.
61. Obtulowicz K., Myszkowska D. 1995. Alergia pyłkowa. *Biomed. Kraków*.
62. Obtulowicz K., Myszkowska D. 1996. Ambrosia pollen grains in aeroplancton of Cracow and their role in pollen allergy of this region. *Allergy*. 51 Suppl. 31.
63. Obtulowicz K., Szczepanek K., Radwan J., Grzywacz M., Adamus K., Szczeklik A. 1991. Correlation between airborne pollen grains, skin prick tests and serum immunoglobulin in allergic people in Cracow, Poland. 1991. *Grana*. 30: 136-141.
64. Obtulowicz K., Szczepanek K., Szczeklik A. 1990. The value of pollen count for diagnosis and therapy of pollen allergy in Poland. *Grana*. 29: 318-320.
65. Obtulowicz M. 1939. O nieżycie pyłkowym. *Biol. Pol.* 3.
66. Okayama I., Benyon R. C., Lowman M. A., Church M. K. 1994. In vitro effect of H1-antihistamine and PGD2 release from mast cells of human lung, tonsil and skin. *Allergy*. 49: 246-253.
67. Olaquibel J. M., Tabar A. L., Garcia Fiquerosa B. E., Cortes C. 1997. Immunotherapy with standardized extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in bronchial asthma: a dose-titration study. *Allergy*. 52, 2:168-176.

- 68.Ortolani C. et al. 1988. The oral allergy syndrome. *Ann. Allergy.* 61: 47.
- 69.Patkowski J. 1996. Choroby alergiczne i astma. Red Małolepszy J. Volumed. Wrocław. 318.
- 70.Pehkopva E., Rantio-Lehtimali A. 1994. Variation in airborne pollen antigenic particules by meteorologic factors. *Allergy.* 49, 6: 472-477.
- 71.Podlewski J. K., Chwalibogowska-Podlewska A. 1996. Leki współczesnej terapii. Wydawn. Fund. Buchnera. Warszawa.
- 72.Randolph T. G., Rollins J. P. 1950. Effect of cortisone on bronchial asthma. *J. Allergy.* 21: 288-293.
- 73.Rapiejko P. 1995. Monitoring aeroalergenów w Polsce. *Pollens and Pollinosis. Current problems: 18-20.* Ed. R. Śpiewak. Inst. of Agric Med. Lublin.
- 74.Rapiejko P. 1997. Nowoczesne metody pomiaru stężenia alergenów pyłku roślin w atmosferze. Abstrakt. I Ogólnopolska Konferencja Naukowa - Biologia kwitnienia, nektarowania i zapylania roślin. Lublin.
- 75.Rapiejko P. 1997. Wykorzystanie monitoringu zawartości pyłku roślin w atmosferze w medycynie. Abstrakt. 1997. I Ogólnopolska Konferencja Naukowa - Biologia kwitnienia, nektarowania i zapylania roslin. Lublin.
- 76.Romański B. 1980. Alergologia dla internistów. PZWL. Warszawa.
- 77.Salomon W. R., Mathews K. 1978. Aerobiology and inhalt allergens. *Allergy.* Vol. II: 899-956.
- 78.Spieksma F. T., Nikkels B. H., Dijkman J. H. 1995. Seasonal appearance of grass pollen allergen in natural, pauci-micronic aerosol of various size fraction. Relationship with airborne grass pollen concentration. *Clin. Exp. Allergy.* 25, 3: 234-238.
- 79.Steinvag S.K. et al. 1993. Human respiratory mucosa and human granulocytes under the influence of nasal topical steroids and decongestive preparations in vitro. *Allergy.* 48.
- 80.Szczepanek K. 1997. Monitoring aerobiologiczny 1995-1996. I Konferencja Naukowa - Biologia kwitnienia, nektarowania i zapylania roślin. Lublin.
- 81.Szczepanek K. 1994. Pollen calendar for Cracow (southern Poland), 1982-1991. *Aerobiology.* 10: 65-67.



82. Taudorf E., Moseholm L. 1988. Pollen count, symptom and medicine score in birch pollinosis. A mathematical approach. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 86: 225-233.
83. Walanus A. 1997. Szeregi czasowe i wnioskowanie statystyczne w badaniach górnego czwartorzędu. *Z. Nauk. Politech. Śląsk.* 83.
84. Wenzel S. A. 1994. Asthma as an inflammatory disease. *Ann Allergy.* 72: 261-271.
85. Youshida T. 1995. Analysis of 11 cases of food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Allergy.* 50, suppl. 29.
86. Zawisza E. 1974. Analiza aeroalergenu pyłkowego w atmosferze Warszawy. *Otolaryng. Pol.* 28, 1:9-16.