

Reminiscencje na temat alergologii polskiej

Reminiscence on the polish allergology

Józef Małolepszy

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 286–292

Pierwsze ośrodki polskiej alergologii doświadczalnej i klinicznej powstały we Wrocławiu, Krakowie i Warszawie pod koniec lat 40. ubiegłego wieku.

We Wrocławiu prof. Zofia Czeżowska – kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych – prowadziła badania doświadczalne na temat reagin występujących w śledzionie świnek morskich szczepionych BCG. W 1950 r. opublikowała ona pierwszą pracę w Polsce z dziedziny alergologii eksperymentalnej [1]. W 1953 r. udokumentowała możliwość biernego przeniesienia alergii tuberkulinowej na świnki morskie za pomocą surowicy chorych na gruźlicę [2]. Jest autorką pierwszej w Polsce monografii *Alergia i choroby alergiczne*. W 1952 r. z jej inicjatywy powstał Ośrodek Naukowo-Badawczy w Szczawnie-Zdroju, do którego kierowano na 24-dniowe turnusy sanatoryjne chorych na astmę, kwalifikowanych spośród pacjentów Kliniki Przyklinicznej Poradni Astmologicznej – pierwszej placówki specjalistycznej leczenia otwartego w dziedzinie alergologii powołanej przez prof. Czyżowską w 1962 r. W ośrodku szczawieńskim, który funkcjonował do lat 90. XX w., poza leczeniem balneologicznym prowadzono prace badawcze.

W Krakowie prof. Mieczysław Obtutowicz, dermatolog, wybitny klinicysta, zajmował się diagnostyką i terapią chorób alergicznych, w tym astmy oskrzelowej. W 1948 r. ogłosił pierwszą pracę dotyczącą działania niektórych leków przeciwhistaminowych w chorobach alergicznych [3], a w 1960 r. opisał swoje doświadczenia ze stosowaniem kortykosteroidów w leczeniu chorób alergicznych [4]. Z jego inicjatywy powstał również Ośrodek Naukowo-Badawczy w Szczawnicy dla chorych na astmę oskrzelową.

W Warszawie prof. Henryk Brokman, pediatra immunolog, przewodniczący Komisji Immunologii Klinicznej Komitetu Immunologii PAN, organizował spotkania naukowe z udziałem klinicystów: internistów, pediatrów, dermatologów i laryngologów, zainteresowanych alergologią kliniczną i eksperymentalną. Sekretarzem tej Kom-

sji była dr Danuta Chmielewska, asystentka prof. Brokmana. Pierwsze doniesienie prof. Brokmana i dr Chmielewskiej z 1962 r. dotyczyło wpływu surowic chorych na gruźlicę na wzrost szczepów gronkowca [5].

W Gdańsku, w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych kierowanej przez prof. M. Górskiego, ukształtowała się pod koniec lat 50. ubiegłego stulecia grupa klinicystów, badaczy zafascynowanych patofizjologią, diagnostyką i terapią chorób alergicznych. Zespół ten tworzyli doktorzy: Sabina Chyrek-Borowska, Bogdan Romański oraz Krystyna Szulczyńska. W 1960 r. dr Chyrek-Borowska opublikowała pracę *Elektroforeza białek krwi u chorych na astmę* [6]. W 1960 r. ukazała się praca Krystyny Szulczyńskiej, Saby Chyrek-Borowskiej i Bogdana Romańskiego na temat steroidoterapii w astmie oskrzelowej [7]. Od pierwszych lat swojej działalności kliniczno-badawczej dr Romański był entuzjastą immunoterapii swoistej. W 1960 r. ogłosił pracę *Próba swoistej desensytyzacji w alergicznej astmie oskrzelowej* [8].

W Warszawie niezwykle dynamicznie rozwijała się alergologia dermatologiczna, której twórcą był dr Edward Rudzki z Katedry i Kliniki Dermatologii Akademii Medycznej w Warszawie. Pierwsza jego praca z 1949 r. dotyczyła metod diagnostycznych w alergii [9]. W 1963 r. Rudzki opisał mechanizm późnej reakcji alergicznej [10] i diagnostykę alergii na leki [11]. Jego książka na temat alergii była bogatym źródłem wiedzy alergologicznej. Po raz pierwszy w tej monografii zacytowano definicję alergii zaproponowaną przez Europejską Akademię Alergologii w 1958 r.

W 1960 r. dr Władysław Chachaj i dr Renata Suchnicka z wrocławskiej Kliniki Chorób Wewnętrznych opisali skuteczność stosowania autoszczepionki bakteryjnej w tzw. astmie infekcyjnej [12].

We wczesnych latach 60. ubiegłego wieku (1964–1967) Chachaj i wsp. prowadzili intensywne badania nad odpowiedzią przysadkowo-nadnerczową (adrenalina i metabolity kortyzolu) na zimno i stanami hipoglikemii u chorych

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Józef Małolepszy, prof. em. AM we Wrocławiu, ul. Ślężna 175, 53-110 Wrocław, tel./faks +48 71 337 04 62

na astmę oskrzelową [13, 14]. W badaniach tych wykazano istotnie słabszą odpowiedź w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te wyprzedziły teorię dysfunkcji β -adrenergicznych receptorów w astmie ogłoszoną przez Szentivaniego w 1968 r. [15] i znajdują potwierdzenie we współczesnych danych o polimorfizmie genetycznym tych receptorów u osób z astmą.

W Warszawie dr Wacław Droszcz, asystent Kliniki Chorób Wewnętrznych kierowanej przez prof. Tadeusza Orłowskiego, od początku swojej działalności kliniczno-badawczej poświęcił się badaniom nad patogenezą i kliniką astmy oskrzelowej. W 1961 r. opublikował pracę przeglądową omawiającą etiopatogenezę bronchospazmu [16].

W Katowicach we wczesnych latach 60. ubiegłego stulecia dr Edmund Rogala zajmował się mechanizmami wstrząsu anafilaktycznego. W 1964 r. przedstawił wyniki badań nad doświadczalnym wstrząsem anafilaktycznym w publikacji *Changes in the volume of extracellular fluid in the course of anaphylactic shock* [17].

W Katedrze i Klinice Pediatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu dr Janina Lewandowska utworzyła jeden z pierwszych ośrodków alergii pediatrycznej. Na uwagę zasługują jej pierwsza praca z 1964 r. dotycząca diagnostyki astmy u dzieci [18] i wieloletni nadzór kliniczno-naukowy nad sanatorium dla dzieci chorych na astmę w Szczawnie-Zdroju i Karpaczu.

Istotne znaczenie dla alergologii miały prace wrocławskich uczonych z 1952 i 1954 r. – prof. Tadeusza Baranowskiego, biochemika, i prof. Kornela Gibińskiego, współpracownika prof. Edwarda Szczeklika – nad klinicznym zastosowaniem hydrolizatów ACTH [19, 20].

W tym wczesnym okresie rozwoju polskiej alergologii niezwykle cenna była praca dr. Józefa Hałasy *Role of X, Y, Z cells in secondary immunological response* opublikowana w 1968 r. na łamach *Nature* [21].

W latach 50., 60. i do drugiej połowy lat 70. ubiegłego stulecia astmę oskrzelową postrzegano jako chorobę charakteryzującą się zmiennym bronchospazmem o różnym stopniu nasilenia, który ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. Raport ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 1961 r. definiował astmę następująco: *O astmie mówi się, gdy u chorego występują objawy rozległego zwężenia dróg oddechowych, którego nasilenie zmienia się w krótkich odstępach czasu, spontanicznie lub pod wpływem leczenia; objawy te nie mają związku z chorobami sercowo-naczyniowymi* [22]. Definicja astmy zaproponowana przez ATS w 1962 r. uzupełnia definicję WHO o stwierdzenie, że astma charakteryzuje się zwiększoną nadreaktywnością tchawicy i oskrzeli na różne bodźce [23].

Mając na uwadze takie opisy patofizjologii astmy, terapia tej choroby w tamtych latach ograniczała się do stosowania leków spazmolitycznych i naczynioskurczowo-przeciwobrzękowych.

W 1903 r. Bullowa i Kaplan opisali korzystny efekt działania podskórnych iniekcji adrenaliny u chorych na astmę

oskrzelową [24]. Od tego czasu iniekcje podskórne adrenaliny stały się leczeniem z wyboru astmy oskrzelowej. W Polsce w latach 50. XX w. adrenalinę podawano w ciężkich napadach i stanach astmatycznych. W przewlekłym leczeniu duszności astmatycznej, zgodnie z pierwszymi doniesieniami Campsa [25], stosowano ją w inhalacji z inhalatorów szklanych z gumową gruszką. Chorzy bardzo cenili sobie taką terapię.

W 1941 r. Konzett opisał nową pochodną adrenaliny – izoprenalinę, która wykazywała efekt bronchodylatacyjny i stymulujący czynność serca [26]. W latach 60. i do początku lat 70. ubiegłego wieku w Polsce, podobnie jak w innych krajach, lek ten był powszechnie zalecany w formie inhalacji w leczeniu przewlekłej duszności astmatycznej. Stosowana była również w postaci infuzji dożylnych w stanach astmatycznych (preparat Isuprel).

W 1967 r. w Wielkiej Brytanii Greenberg i Pines opisali 12 zgonów u chorych na astmę nadużywających aerozoli izoprenaliny, adrenaliny lub orcyprenaliny [27]. Od tego czasu zalecono ograniczenie stosowania tych aerozoli.

W drugiej połowie lat 60. XX w. szwedzcy i brytyjscy badacze zsyntetyzowali terbutalinę i salbutamol – związki, które charakteryzowały się działaniem stymulującym β -receptory adrenergiczne, z istotnie większym selektywnym oddziaływaniem na receptory mięśni gładkich oskrzeli niż na receptory serca. Na tej podstawie Lands i wsp. ogłosili koncepcję dwóch typów receptorów β -adrenergicznych – β_1 i β_2 [28]. Do tych selektywnych β_2 -agonistów zaliczono także nowo zsyntetyzowany fenoterol – pochodną orcyprenaliny.

Od końca lat 60. XX w. do chwili obecnej aerozole bądź formy proszkowe selektywnych β_2 -agonistów są powszechnie stosowane przez polskich alergologów jako *reliever medication*. Należy podkreślić, że alergolodzy polscy bardzo szybko wdrożyli terapię selektywnymi, szybko działającymi β_2 -agonistami. Podobnie jak w innych krajach, przed erą wziętych glikokortykosteroidów preparatów tych nadużywano.

W 1984 r. Keating i wsp. przedstawili badania, które wykazały ścisły związek zgonów z powodu astmy ze sprzedażą liczby inhalatorów MDI z β -agonistami w Nowej Zelandii, Australii i Wielkiej Brytanii [29]. Crane i wsp. łączyli zwiększoną umieralność z powodu astmy w Nowej Zelandii ze sprzedażą fenoterolu [30]. Doniesienia te wpłynęły na ograniczenie stosowania β_2 -agonistów szybko działających, szczególnie fenoterolu, także przez polskich alergologów.

W Polsce w latach 60. i do połowy lat 70. ubiegłego wieku w przewlekłym leczeniu astmy popularne były preparaty złożone, które zawierały efedrynę, teofilinę, antazolinę i luminal. Do tych preparatów należały popularne wówczas Allergasthmin i Proasthmin. Szeroko stosowanym lekiem przeciwastmatycznym w tamtych czasach, dotychczas przyjmowanym, była teofilina w proszkach, tabletkach, czopkach i do stosowania dożylnego w postaci Aminophyllum (teofilina z etylenodiaminą).

Leczenie astmy i stanów bronchospastycznych β_2 -agonistami znalazło szybko oddźwięk w piśmiennictwie polskim. W latach 1971 i 1972 ukazały się dwie prace Droszcza i wsp. na temat leczenia salbutamolem chorób bronchospastycznych i doniesienie dotyczące efektywności aerozolu orcyrenaliny w stanach spastycznych oskrzeli [31, 32]. W 1972 r. Chmielewska opisała kliniczne efekty leków spazmolitycznych u dzieci chorych na astmę [33]. Wyniki badań gazometrycznych i metabolizmu lipidów po zastosowaniu β -agonistów u chorych na astmę przedstawili w 1973 r. Roźniecki i wsp. [34]. W połowie lat 70. ubiegłego stulecia Roźniecki i Grabski opisali bronchospazmolityczne i pozaoskrzelowe działanie fenoterolu [35].

W 1965 r. odkryto kromoglikan dwusodowy – pochodną keliny, którego mechanizm działania i zastosowanie klinicznie opisał Murphy [36]. Pierwszymi badaczami, którzy oceniali klinicznie kromoglikan dwusodowy u chorych na astmę był Howel i Altounyan [37]. Był to rok 1967. Cox z zespołu Altounyana w tym samym roku na łamach czasopisma *Nature* opisał Intal jako swoisty inhibitor reakcji reagina-antygen [38].

Rok 1967 w historii alergologii światowej zapisał się wielkim odkryciem dokonany przez małżeństwo Ishizaków. Zidentyfikowali oni przeciwciało reaginowe jako nową klasę immunoglobulin, nazywając tę immunoglobulinę γ -E-przeciwciałem [39]. W 1969 r. Bennich razem z Ishizakami i Johanssonem przedstawili badania, które wykazały, że γ -E-globulina Ishizaków jest tym samym białkiem, co immunoglobulina szpiczaka IgND odkryta przez Bennicha i Johanssona [40]. Odkrycia te zapoczątkowały eksplozję badań nad rolą wyzwalań mediatorów z komórek docelowych reakcji alergicznej, przede wszystkim z mastocytu i bazofili pod wpływem swoistych alergenów. Wiele prac eksperymentalnych poświęcono badaniom nad hamowaniem przez Intal reakcji alergen-przeciwciało IgE. Lek ten uznano za czynnik stabilizujący błonę komórkową mastocytu.

Po odkryciu Intalu polscy alergolodzy włączyli się do oceny efektywności klinicznej tego preparatu, gdyż był on szansą na zmniejszenie liczby inhalacji stosowanych β_2 -agonistów. Pierwszą pracę o efektywności działania Intalu w astmie oskrzelowej ogłosili Chyrek-Borowska i wsp. w 1972 r. [41]. Kolejne, też z 1972 r., doniesienie na temat leczenia astmy kromoglikanem dwusodowym opublikował Droszcz [42]. W 1973 r. Szczeklik i wsp. opisali wyniki długotrwałego leczenia Intalem astmy oskrzelowej [43]. Wyniki badań nad efektywnością tego preparatu u dzieci chorych na astmę opublikowała w 1974 r. Chmielewska [44]. Cizek i wsp. przeprowadzili badania kliniczne nad efektywnością Intalu w astmie oskrzelowej i ogłosili wyniki w 1974 r. [45]. Małolepszy i wsp. zastosowali insulację doodbytniczą Intalu w eozynofilowych postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, publikując wyniki tych badań w 1974 r. [46]. W 1976 r. Rogala i wsp. opisali wyniki stosowania tego preparatu w różnych postaciach astmy oskrzelowej [47]. Mikulewicz i Chachaj badali aktyw-

ność fibrynolityczną wydzieliny z nosa po leczeniu Intalem [48]. Badania spirometryczne i gazometryczne u dzieci chorych na astmę leczonych tym lekiem przeprowadzili Latoś i Lewandowska w 1978 r. [49]. Rok później Zawisza i wsp. opublikowali pracę na temat efektywności leczenia Intalem sezonowego i naczynioruchowego nieżytu nosa [50]. Nadreaktywność oskrzeli i stężenie histaminy we krwi u chorych na astmę atopową leczonych tym preparatem badali w 1979 r. Szmidt i wsp. [51]. Oryginalne badania wykonał Hofman i Chyrek-Borowska we wczesnych latach 80. XX w. Dotyczyły one hamowania Intalem i hydrokortyzonem wyzwalań histaminy z mastocytów i bazofili po prowokacji swoistym alergenem [52]. Wyniki leczenia tym lekiem zespołu Corrao w 1982 r. przedstawił Górski i Roźniecki [53].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje na dużą aktywność naukową środowiska alergologów polskich w krótkim okresie po odkryciu Intalu i przeciwciała IgE.

Historia teorii zapalnej astmy oskrzelowej jest długa, ale późno zostały wyciągnięte z niej wnioski terapeutyczne. W 1873 r. Julius Conheim, uczeń Rudolfa Virchowa, zdefiniował zapalenie jako zwiększoną przepuszczalność osocza przez kapilary mikrokrążenia [54]. W latach 1916–1918 Marchand opisał szczegółowo obraz histopatologiczny dróg oddechowych u zmarłych z powodu astmy, wykazując w błonie śluzowej obfitą sieć naczyń mikrokrążenia, obecność mastocytów i eozynofili, złuszczenie nabłonka oddechowego, szczególnie w sąsiedztwie kryształków Charcota – główne białko zasadowe! Sugerował, że nabłonek oddechowy jest aktywny metabolicznie i produkuje chemokiny ściągające komórki zapalne do błony śluzowej! Nazwał astmę „przewlekłym eozynofilowym zapaleniem” i krytykował ówczesną terapię astmy za to, że nie jest terapią przeciwzapalną [55, 56].

Astma jako choroba charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem po raz pierwszy została zdefiniowana w 1991 r. przez panel ekspertów US NIH. Zaproponowano następującą definicję tego schorzenia: *Astma jest chorobą płuc z następującymi cechami: 1) obturacją dróg oddechowych, która jest odwracalna (niekompletnie u niektórych osób) albo spontanicznie, albo pod wpływem leczenia, 2) zapaleniem dróg oddechowych i 3) zwiększoną nadreaktywnością oskrzeli na różne bodźce* [57].

Większość klinicystów już w latach 50. ubiegłego wieku zdawała sobie sprawę, że leczenie astmy bronchodilatatorami jest terapią objawową. Już w 1949 r. Bordley i wsp. zastosowali ACTH w leczeniu ostrej astmy [58], a w 1950 r. Harvier i wsp. w terapii przewlekłej postaci tej choroby [59]. Wyniki leczenia astmy i pyłkowicy kortyzonem opublikowali w 1950 r. Carryer i wsp. [60]. W 1955 r. Barach i wsp. ogłosili efekty leczenia astmy prednizonem [61], a Burrage i Irwin w 1955 r. po raz pierwszy zastosowali dożylnie hydrokortyzon w terapii tego schorzenia [62].

Należy podkreślić, że polscy alergolodzy już we wczesnych latach 60. XX w. opublikowali prace dotyczące efektywności leczenia astmy oskrzelowej systemowymi gliko-

kortykosteroidami (GKS) (Obtułowicz [4], Szulczyńska, Chyrek-Borowska, Romański [7], Chachaj, Małolepszy [63], Obtułowicz K, Głowacka [64], Ajewski, Droszcz, Madalińska [65]).

Próby leczenia wziewnymi GKS – kortyzonem, hydrokortyzonem i deksametazonem – zostały podjęte już w 1951 r., ale okazały się nieskuteczne. Dopiero zsyntetyzowanie miejscowo działających na drogi oddechowe wziewnych GKS o dużym powinowactwie do receptora GKS – dwuproponianu beklometazonu, później acetonidu triamcinolonu, flunizolidu, budezonidu, flutikazonu i cyklezonidu okazało się kamieniem milowym we współczesnej terapii astmy i nieżyty błony śluzowej nosa.

Pierwsze doniesienia na temat zastosowania dwuproponianu beklometazonu w leczeniu astmy, potwierdzające skuteczność terapeutyczną tego nowego wziewnego kortykosteroidu i podkreślające brak istotnych objawów ubocznych, opublikowali niezależnie w 1972 r. Clark i Morrow Brown i wsp. [66, 67].

W Polsce leczenie wziewnymi GKS zostało szybko wdrożone w większości ośrodków alergologicznych. W 1976 r. Droszcz i Madalińska opublikowali pracę *Dwu-proponian beklometazonu – aerozol becotide – w leczeniu astmy i spastycznego bronchitu* [68]. W 1976 r. Zawisza i Makowska wydali pracę dotyczącą miejscowej kortykoterapii chorób alergicznych górnych dróg oddechowych [69], a w 1979 r. opisali razem z Droszczem badania kliniczne nad zastosowaniem aerozolu dwuproponianu beklometazonu w nieżycie nosa [70]. O efektach leczenia astmy u dzieci aerozolem Becotide donieśli w 1977 r. Rudnik, Scislicki i Hałaszką [71].

Na początku lat 90. XX w. wprowadzono do leczenia astmy β_2 -mimetyki o przedłużonym działaniu – formoterol i salmeterol. W 1990 r. Tallin i wsp. porównywali efektywność leczniczą formoterolu i salbutamolu u chorych na astmę [72]. W 1992 r. Pearlman i wsp. ogłosili wyniki podobnych badań, porównując salmeterol z albuterolem [73]. Możliwość zredukowania dawki wGKS o połowę po dodaniu do terapii salmeterolu opisali w 1994 r. Greening i wsp. [74]. Podobnie Pauwels i wsp. w badaniu FACET udokumentowali synergię formoterolu i budezonidu [75]. Polscy alergolodzy szybko wdrożyli tę kombinację leków w leczeniu astmy umiarkowanej i ciężkiej. Wprowadzono inhalatory z *fixed combination* – Symbicort i Seretide, które są teraz standardem leczenia astmy. Laloo, Małolepszy i wsp. wykazali większą skuteczność *fixed combination therapy* od stosowania istotnie większych dawek wGKS w oddzielnym inhalatorze [76]. W 2001 r. Tattersfield i wsp. stwierdzili, że formoterol, podobnie jak terbutalina, może być przyjmowany jako β_2 -agonista o szybkim i przedłużonym działaniu [77]. Polscy alergolodzy aktywnie uczestniczyli we wprowadzaniu do leczenia astmy tych nowych spostrzeżeń. W 2001 r. Małolepszy i wsp. donieśli także o możliwości stosowania formoterolu zamiast terbutaliny w leczeniu ostrych stanów bronchospastycznych [78]. Na początku lat 90. ubiegłego stulecia do tera-

pii astmy wprowadzono inhibitory receptorów leukotriennych – zafirlukast (Accolate) i montelukast. Preparaty te zostały zaakceptowane przez polskich alergologów, szczególnie w leczeniu astmy u dzieci [79]. Niektóre ośrodki alergologiczne w Polsce stosują już omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy. Od początku polskiej alergologii klinicznej stosowana była i doskonalona jest immunoterapia swoista chorób alergicznych. Powstały prężne ośrodki immunoterapii alergii na jady owadów we Wrocławiu, Białymstoku, Krakowie, Łodzi i innych miastach. Już w 1996 r. eksperci PTA opracowali (po I GINA z 1995 r.) pierwsze wytyczne dotyczące leczenia astmy, później kolejne opracowanie w 2006 r. i zaktualizowane w listopadzie 2008 r.

Można z całą pewnością stwierdzić, że alergolodzy polscy w dziedzinie diagnostyki i terapii chorób alergicznych dorównują światowym standardom.

Ale druga połowa lat 70. i lata 80. ubiegłego wieku to nie tylko wdrażanie obowiązującej w świecie terapii chorób alergicznych, ale także imponujący rozwój alergologii doświadczalnej.

W 1971 r. Vane odkrył mechanizm działania aspiryny i leków aspirynopodobnych – niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), który polega na zahamowaniu przez te preparaty biosyntezy prostaglandyn na drodze hamowania cyklooksygenazy [80]. W 1975 r. Szczeklik, Gryglewski i Czerniawska-Mysik po przebadaniu 11 chorych na astmę z nietolerancją na aspirynę i po prowokacji ich kolejno ośmioma NLPZ oraz zbadaniu aktywności syntazy prostaglandyn (cyklooksygenazy) sugerowali, że poaspirynowe napady astmy wiążą się z hamowaniem biosyntezy prostaglandyn przez tę grupę leków [81]. Po ogłoszeniu tych spostrzeżeń i publikacji wielu prac potwierdzających tę hipotezę, teoria cyklooksygenazowa astmy aspirynowej została przyjęta przez wszystkich badaczy na świecie. Profesor Szczeklik z niezwykłą docieklivością badacza poszukiwał i poszukuje molekularnego potwierdzenia swojej teorii. Na szczególną uwagę zasługuje wykrycie przez Sanaka i Szczeklika polimorfizmu genetycznego syntazy leukotrienu C4 u chorych na astmę aspirynową [82].

Inny warsztat badawczy reprezentowała szkoła prof. Rożnieckiego w Łodzi. W 1984 r. Alam, Rożniecki i Salmaj opublikowali pracę dotyczącą czynnika wyzwalającego histaminę (HRF) z bazofilów u chorych na astmę [83]. Od tej publikacji rozpoczął się cykl badań nad właściwościami HRF. Był to czynnik biochemicznie i immunologicznie niezidentyfikowany. Intensywne i odkrywcze badania prof. Kuny i wsp. wykazały, że jest to mieszanina chemokin, w tym RANTES – cytokiny chemotaktycznej produkowanej przez monocyty i limfocyty T, która ma właściwości wyzwalania histaminy z bazofilów [84]. Ze szkoły prof. Rożnieckiego należy wyróżnić prace Kowalskiego na temat polimorfizmu genetycznego receptora β_2 -adrenergicznego, od którego uwarunkowana jest odpowiedź bronchodylatoryjna na β_2 -agonistę [85], także oryginalne badania Grzelewskiej-Rzymowskiej nad pokrzywką i obrzękiem naczyń ruchowym poaspirynowym [86] oraz koncepcje ba-

dawcze Szmida dotyczące powiązania nadreaktywności oskrzeli z idiosynkrazją aspirynową [87]. W 1977 r. Górski rozpoczął cykl prac dotyczący polimyksyny B jako liberatora histaminy i czynnika prowokującego nadreaktywność oskrzeli [88].

W Warszawie Płusa wdrożył pierwsze badania popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych w diagnostyce astmy i innych chorób płuc [89]. Już w 1974 r. zajmował się on transformacją blastyczną limfocytów w astmie oskrzelowej [90]. Kruszewski i wsp. bardzo wnikliwie opracowali aktywność biologiczną leków przeciwhistaminowych [91]. Należy pokreślić wartość poznawczą opracowań Ryszarda Chazan dotyczących farmakodynamiki i kliniki β_2 -agonistów, w tym roli długo działających β_2 -mimetyków w astmie oskrzelowej [92].

W Poznaniu alergologię dermatologiczną we wczesnych latach 80. ubiegłego stulecia reprezentował Wojciech Silny, publikując w 1983 r. siedem artykułów o klinicznych aspektach atopowego zapalenia skóry [93].

Jerzy Alkiewicz z Kliniki Pneumonologii Dziecięcej był twórcą współczesnej aerzoloterapii, opracowując m.in. dystrybucję i stabilność wziewnych GKS [94]. Zabrzański ośrodek alergologiczny kierowany przez Edmunda Rogalę i aktualnie przez Barbarę Rogalę zastąpił badaniami nad immunokompleksami w chorobach alergicznych przed immunoterapią swoistą i po immunoterapii swoistej [95]. Zagadnienia alergii pokarmowej u dzieci z pyłkowicą i alergią jamy ustnej opracował Krzysztof Buczyłko z łódzkiego ośrodka otolaryngologii alergologicznej [96, 97]. Wielkim znawcą alergii i nietolerancji pokarmowej u dzieci jest Kaczmarski [98]. We wrocławskim ośrodku kontynuowane były badania nad ekspresją receptorów histaminowych H1 i H2 na limfocytach w chorobach alergicznych i w różnych modelach doświadczalnych [99, 100].

W latach 60. i do końca lat 70. alergolodzy polscy byli zrzeszeni w Sekcji Alergicznej Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. Pod koniec lat 70. prof. Romański rozpoczął starania w Ministerstwie Zdrowia o powołanie Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, ale napotykał na duży opór ze strony kierownictwa Departamentu Szkolnictwa Wyższego. Po dwóch latach przekonywania do tej idei uzyskał zgodę na powołanie towarzystwa. Zjazd założycielski Polskiego Towarzystwa Alergologicznego odbył się w listopadzie w 1982 r. Pierwszym prezesem został jednomyślnie wybrany prof. Bogdan Romański, a sekretarzem Zarządu Głównego doc. Gniazdowski. W 11 ośrodkach akademickich powstały oddziały wojewódzkie i działały zgodnie z przyjętym statutem Towarzystwa. Profesor Romański został również mianowany przez ministra zdrowia pierwszym konsultantem krajowym w dziedzinie alergologii. Należy podkreślić wielkie zasługi prof. Romańskiego dla dalszego rozwoju alergologii polskiej. Osiągnięto duże sukcesy w kształceniu specjalistów w dziedzinie alergologii. Doskonale funkcjonowało i ciągle doskonali się szkolenie podyplomowe. Organizowane konferencje naukowo-szkoleniowe spotykały się z dużym zainteresowa-

niem grona alergologów i lekarzy specjalizujących się. Przypomnę spotkania w Szczawnicy, Szczawnie-Zdroju, Łodzi, Bydgoszczy, regularne konferencje organizowane przez prof. Droszcza w Jachrance, prof. Kurzawę w Krakowie, zakopiańskie konferencje prof. Hałasy, w Karpaczu z inicjatywy przez prof. Latosia, konferencje dotyczące immunoterapii w Wiśle pod egidą prof. Edmunda Rogali i prof. Barbary Rogali, wcześniej spotkania Klubu Histaminowego zwoływane przez współpracowników prof. Maślińskiego, konferencja w Kazimierzu n. Wisłą organizowana przez doc. Kusia. Niezliczona liczba lokalnych spotkań szkoleniowych, wielkie zjazdy Towarzystwa w Warszawie i Krakowie, międzynarodowe konferencje na temat ejkzanoidów z inicjatywy prof. Szczeklika, konferencje Szkoleniowe w Wiśle organizowane przez prof. Kunę.

Przedstawiona działalność kliniczna i naukowa alergologów polskich jest wielokierunkowa, obejmuje wszystkie dziedziny alergologii stosowanej i badawczej.

Piśmiennictwo

1. Czeżowska Z, Czarnuszewski Z. Reaginy w śledzenie świnek morskich szczepionych BCG. *Pol Tyg Lek* 1950; 5: 808-12.
2. Czeżowska Z, Garbiński T. Bierny transfer alergii tuberkulinowej za pomocą krwi chorych na gruźlicę. *Pol Tyg Lek* 1953; 8: 201-4.
3. Obtulowicz M. Efekty niektórych antyhistaminików. *Pol Tyg Lek* 1948; 3: 550-3.
4. Obtulowicz M. Leczenie chorób alergicznych hormonami steroidowymi. *PAMW* 1960; 30: 816-8.
5. Brokman H, Chmielewska D, Gietka M, Gutkowska J. Wpływ surowic chorych na gruźlicę na wzrost szczepów gronkowca. *Post Hig Med Doświad* 1962; 16: 597-604.
6. Chyrek-Borowska S. Elektroforeza białek krwi u chorych na astmę. *PAMW* 1960; 30: 489-91.
7. Szulczyńska K, Chyrek-Borowska S, Romański B. Steroidoterapia astmy oskrzelowej. *PAMW* 1960; 30: 818-21.
8. Romański B. Próba swoistej desensytyzacji w alergicznej astmie oskrzelowej. *PAMW* 1960; 30: 521-5.
9. Rudzki E. Metody wykrywania alergii. *Przeł Dermatol* 1959; 46: 495-502.
10. Rudzki E. Mechanizm późnej alergii. *Pol Tyg Lek* 1963; 18: 268-70.
11. Rudzki E. The diagnosis of drug allergy. *Hautartz* 1963; 14: 407-13.
12. Chachaj W, Suchnicka R. Doustne stosowanie autoszczepionki bakteryjnej w astmie oskrzelowej. *Pol Tyg Lek* 1960; 15: 1263-6.
13. Chachaj W i wsp. Stężenie adrenaliny we krwi żyłnej chorych na astmę poddanych działaniu zimna i w czasie napadów astmy. *Pol Tyg Lek* 1964; 19: 1218-21.
14. Chachaj W i wsp. Wpływ poinsulinowej hipoglikemii na 24-godzinne wydzielanie 17-hydroksykortykosteroidów i na stężenia adrenaliny we krwi u osób zdrowych i chorych na astmę oskrzelową. *Pol Tyg Lek* 1967; 22: 1-3.
15. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J Allergy* 1968; 42: 203-32.
16. Droszcz W. Etiopatogeneza skurczu oskrzeli. *PAMW* 1961; 31: 229-33.
17. Rogala E. Changes in the volume of extracellular fluid in the course of anaphylactic shock. *Arch Immunol Ther Exp* 1964; 12: 396-401.
18. Lewandowska J, Matheisel K, Rudkowski Z. Palcowy test potowy i badanie chlorków w ślinie dzieci chorych na astmę. *Pol Tyg Lek* 1964; 19: 640-3.

19. Baranowski T, Gibiński K. Clinical application of hydrolysate of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). *Bul Int Acad Pol Sci Let1 Med* 1952; 6: 170-81.
20. Baranowski T, et al. Attempted purification of active peptide from hydrolysates of acid ACTH. *Acta Physiol Pol* 1954; 4: 567-70.
21. Hałasa J. Role of X,Y,Z cells in secondary immunological response. *Nature* 1968; 217: 859-60.
22. WHO: Chronic cor pulmonale: report of an expert committee World Health Organization Technical report series. WHO, 1961.
23. Meneely GR, Renzetti AD, Steele JD, et al. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. A statement by committee on diagnosis standards for nontuberculosis respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 762-8.
24. Bullowa JG, Kaplan DM. On the hypodermatic use of adrenaline chloride in the treatment of asthmatic attacks. *Med News* 1903; 83: 787-90.
25. Camps PW. A note on the inhalation treatment of asthma. *Guy's Hosp Rep* 1929; 79: 496-8.
26. Konzett H. Neue broncholitische hochwirksame Körper der Adrenalinreihe. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Exp Pathol Pharmacol* 1941; 197: 2734.
27. Greenberg M, Pines A. Pressurized aerosols and asthma. *Br Med J* 1967; 1: 563.
28. Lands AM, Arnold A, McAuliff FP, et al. Differentiation of receptor systems activity by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214: 597-8.
29. Keating G, Mitchell E, Jackson R, et al. Trends in sales of drugs for asthma in New Zealand, Australia and the United Kingdom, 1975-1981. *Br Med J* 1984; 289: 348-51.
30. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: case control study. *Lancet* 1989; 139: 917-22.
31. Droszcz W, Ajewski Z, Madalińska M. Badania kliniczne nad polskim aerozolem orciprenaliny. *PAMW* 1971; 47: 417-23.
32. Droszcz W, Madaliński M, Juskowa J. Leczenie salbutamolem chorób związanych z bronchospazmem. *PAMW* 1972; 48: 431-7.
33. Chmielewska D, Przybylska H. Efekt leków spazmolitycznych u dzieci chorych na astmę. *Pediatr Pol* 1972; 47: 711-7.
34. Roźniecki J, Frontczak A, Dmowski S, et al. Zachowanie się wybranych gazometrycznych parametrów i węglowodanów, jak również metabolizm lipidów u chorych na bronchit astmatyczny w spoczynku i po wysiłku oraz po lekach bronchodilatoryjnych. *Gruźlica* 1973; 41: 279-88.
35. Roźniecki J, Grabski W. Bronchospazmolityczne i poza oskrzelowe działanie Berotecu (Fenoterol, Th 1165) u chorych na astmę lub przewlekły bronchit z bronchospazmem. *Pol Tyg Lek* 1975; 30: 301-4.
36. Murphy S. Cromolyn sodium: Basic mechanisms and clinical usage. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1988; 2: 237-54.
37. Howel JB, Altounyan RE. A double-blind trial of disodium cromoglycate in treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet* 1967; 2: 539-42.
38. Cox JS. Disodium cromoglycate (FPL 670/"Intal"): a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanism. *Nature* 1967; 216: 1328-9.
39. Ishizaka T, Ishizaka H. Identification of gamma E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol* 1967; 99: 1187.
40. Bennich H, Ishizaka H, Ishizaka T, Johansson SG. Immunoglobulin E: a comparative antigenic study of gamma E globulin and myeloma IgND. *J Immunol* 1969; 102: 826.
41. Chyrek-Borowska S, Hofman J, Zientkowski B. Intal nowy lek zapobiegający astmie oskrzelowej. *Pol Tyg Lek* 1972; 27: 533-5.
42. Droszcz W. Postępy w pulmonologii. Kromoglikan dwusodowy w leczeniu astmy. *PAMW* 1972; 49: 83-6.
43. Szczeklik A, Adamek T, Czerniawska-Mysik G, et al. Wyniki długo trwałego leczenia astmy oskrzelowej Intalem. *Przegł Lek* 1974; 31: 714-6.
44. Chmielewska D. Leczenie Intalem astmy u dzieci. *Pediatr Pol* 1974; 43: 1093-9.
45. Ciszek J, Kazimierczak A, Walczak J. Badania kliniczne Intalu w leczeniu chorych na astmę oskrzelową. *Gruźlica* 1974; 42: 779-87.
46. Małolepszy J, Kuczyńska-Sekieta K, Chachaj W. Intal/kromoglikan sodowy w leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego. *Pol Tyg Lek* 1974; 29: 2273-4.
47. Rogala E i wsp. Wpływ Intalu na różne formy astmy. *Pneumonol Pol* 1976; 44: 41-7.
48. Chachaj W, Mikulewicz W. Effect of Intal on the fibrinolytic activity of the nasal secretion in patients with allergic rhinitis. *Mater Medica Poloniae* 1976; 8: 453-5.
49. Latoś T, Lewandowska J. Intal w leczeniu astmy u dzieci-ocena wyników w świetle badań spirometrycznych i gazometrycznych. *Pol Tyg Lek* 1978; 33: 109-11.
50. Zawisza E, Makowska W, Droszcz W i wsp. Intal/kromoglikan dwusodowy w leczeniu siennego i naczynioruchowego nieżyty nosa. *Otolaryngol Pol* 1979; 33: 511-6.
51. Szmidt M, Górski P, Roźniecki J i wsp. Związek między wrażliwością oskrzeli na histaminę i histaminemiami u chorych na atopową astmę podczas leczenia Intalem (DSCG). *Peumonol Pol* 1979; 47: 517-22.
52. Hofman J, Chyrek-Borowska S. Antigen-induced histamine release from mast cells and basophils after hydrocortisone and disodium cromoglycate treatment. *Agent Actions* 1981; 11: 107-9.
53. Górski P, Roźniecki J. Kromoglikan dwusodowy w leczeniu napadowego kaszlu (zespół Corrao). *Pneumonol Pol* 1982; 50: 471-2.
54. Conheim JE. Neue Untersuchungen über die Entzündung. Berlin 1873.
55. Marchand F. Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Bronchialasthma. *Beitr Path Anat* 1916; 61: 251-324.
56. Marchand F. Ein neuer Fall von Asthma bronchiale mit anatomischer Untersuchung. *Dtsch Arch Klin Med* 1918; 127: 184-209.
57. Executive summary: guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education Program Expert Panel Report U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service National Institutes of Health, 1991.
58. Bordley JE, Carey RA, Harvey AM, et al. Preliminary observations on the effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in allergic diseases. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949; 85: 396-8.
59. Harvier P, Coste F, Turiaf J, et al. Le traitemnet par l'etat de mal asthmatique prolonge. *Bull Mem Soc Med Hop* 1950; 66: 1438-51.
60. Carrier HM, Koelsche GA, Prickman LE, et al. Effects of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J Allergy* 1950; 21: 282-95.
61. Barach AL, Bickerman HA, Beck GJ. Clinical and physiological studies on the use of metacortandracin in respiratory disease. 1. Bronchial asthma. *Dis Chest* 1955; 27: 515-20.
62. Burrage WS, Irwin JW. Hydrocortisone in the therapy of asthma. *Ann NY Acad Sci* 1955; 66: 377-82.
63. Chachaj W, Małolepszy J. Kortykoterapia w astmie oskrzelowej dorosłych. *Wiad Lek* 1969; 22: 1489-92.
64. Obtulowicz K, Głowacka A. Stosowanie Synactenu-depot w okresie odstawienia długo trwałej kortykoterapii u chorych na astmę. *Pol Tyg Lek* 1974; 29: 519-22.

65. Ajewski Z, Droszcz W, Madalińska M. Zastosowanie acetonidu triamcinolonu (Kenalog) w leczeniu przewlekłego bronchitu i astmy oskrzelowej. *PAMW* 1972; 49: 493-8.
66. Clark TJ. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet* 1972; 1: 1361-4.
67. Morrow Brown H, Storey G, George WH. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1: 585-90.
68. Droszcz W, Madalińska M. Dwupropionian beklometazonu – aerosol becotide w leczeniu astmy i spastycznego bronchitu. *Pneumonol Pol* 1976; 44: 333-7.
69. Zawisza E, Makowska W. Miejscowa kortykoterapia w alergicznych chorobach górnych dróg oddechowych. *Otolaryngol Pol* 1976; 30: 495-501.
70. Makowska W, Droszcz W, Zawisza E. Ocena kliniczna donosowego aerolu dwupropionianu beklometazonu. *Otolaryngol Pol* 1979; 33: 597-601.
71. Rudnik J, Scislicki A, Hałaszk J. Becotide (dwupropionian beklometazonu) w leczeniu astmy u dzieci. *Pediatr Pol* 1977; 52: 415-22.
72. Tallin A, Melander B, Rosenhall, et al. Formoterol a new long acting beta2-agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Thorax* 1990; 45: 259-61.
73. Pearlman DS, Chervinski P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5.
74. Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
75. Pauwels RA, Lófdahl PJ, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbation of asthma. Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
76. Lallo UG, Matolepszy J, Kozma D, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticoid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003; 123: 1480-7.
77. Tattersfield AE, Lófdahl CG, Postma DS, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 257-61.
78. Matolepszy J, Bószörmenyi Nagy G, Selroos O, et al. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J* 2001; 18: 928-34.
79. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, et al. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 374-80.
80. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-5.
81. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-9.
82. Sanak M, Szczeklik A. Lukotriene C4 synthase polymorphism and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 561-2.
83. Alam R, Roźniecki J, Salmaj K. A mononuclear cell derived histamine releasing factor (HRF) in asthmatic patients: Histamine release from basophils in vitro. *Ann Allergy* 1984; 53: 66-9.
84. Kuna P, Reddigari SR, Schall TJ, et al. RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 1992; 149: 636-42.
85. Woszczyk G, Borowiec M, Ptasieńska A, et al. Beta2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *Allergy* 2005; 60: 1412-7.
86. Grzelewska-Rzymowska I. Pokrzywka/obrzęk naczyniowy – typ nadwrażliwości spowodowanej przez aspirynę. *Pol Mer Lekarski* 1998; 4: 233-7.
87. Grzelewska-Rzymowska I, Roźniecki J, Szmidi M, Kowalski ML. Asthma with aspirin intolerance. Clinical entity or coincidence of nonspecific bronchial hyperreactivity and aspirin intolerance. *Allergol Immunopathol* 1981; 9: 533-8.
88. Górski P. Inhalacje polimyksyny B jako metoda wykazania nadreaktywności oskrzeli u astmatyków i ocena ważnego udziału komórek tucznych w mechanizmie tej nadreaktywności. *Pol Tyg Lek* 1976; 31: 1978-81.
89. Płusa T, Wąsek Z. Immunobiochemical evaluation of bronchoalveolar lavage (BAL) in atopic bronchial asthma, chronic bronchitis and bronchiectasis. *Allergol Immunopathol* 1987; 15: 209-13.
90. Płusa T. Transformacja blastyczna limfocytów krwi obwodowej u chorych na astmę. *Pol Tyg Lek* 1974; 29: 345-7.
91. Kłós K, Kruszewski J, Kruszewski R, Sułek K. Efekt 5-ciodniowego leczenia cetyryzyną, desloratadyną, feksofenadyną 120 mg i 180 mg, levocetyryzyną, loratadyną na histaminą indukowaną reakcją skórą i skóry przepływ krwi-randomizowana, podwójnie ślepa, placebo kontrolowana próba. *Pol Merk Lekarski* 2006; 21: 449-53.
92. Chazan R, Droszcz W. Rola długo działających beta-mimetyków u chorych z przewlekłym skurczem oskrzeli i astmą oskrzelową. *PAMW* 1995; 94: 59-63.
93. Siłny W. Atopowe zapalenie skóry I: Aspekty kliniczne. *Przegląd Dermatol* 1983; 70: 127-31.
94. Alkiewicz J, Szczawińska-Popłonyk A, Makowska M. Stabilność wziewnych leków jako warunek bezpiecznej terapii np. glikokortykosteroidami w nebulizacji. *Pneumonol Alergol Pol* 1997; 65 Supp 1: 7-17.
95. Rogala E, Jarzab J, Brewczyński P. Immunokompleksy w przebiegu swoistej immunoterapii u chorych na pyłkowicę. *Pol Tyg Lek* 1984; 31: 1027-9.
96. Buczyłko K. Współistnienie przewlekłego zapalenia zatok z astmą oskrzelową. *Pneumonol Alergol Pol* 1992; 60 Suppl 2: 27-30.
97. Buczyłko K. Alergia jamy ustnej, gardła i krtani. *Pol Merk Lekarski* 2003; 14: 581-6.
98. Kaczmarski M. Alergia a cywilizacja. Nietolerancje pokarmowe KAW, Białystok 1990.
99. Matolepszy J, Kraus-Filarska M, Szeliga W, et al. Effect of histamine on the spontaneous E rosette formation after blockade of H2 receptors with cimetidine. *Arch Immunol Ther Exp* 1980; 28: 891-4.
100. Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 413: 420-5.