

Hutás Imre

A fejlett világ járványa: az allergia

Az allergia kifejezést a 19. század óta használták és a természetes állapottól eltérést értették rajta. A másik ezzel kapcsolatos kifejezés az atópia, a szervezet egy külső ágenssel szemben fellépő nem tipikus reakcióját nevezték így el. A két kifejezést napjainkban szinonimaként használjuk és három betegséget sorolunk ide. Ezek a szénanátha (hay fever), az asthma bronchiale és az ekcéma. Mindhárom kórképre jellemző, hogy a szervezet a külső térből, legtöbbször inhalációs úton érkező nem károsító anyagot károsnak ítéli és hibásan, heves reakcióval igyekszik távoltartani, vagy, ha már bekerült, igyekszik onnan eltávolítani. Szénanátha esetén a heves hörgőgörcs, szpazmus, akadályozza az allergén behatolását. Ekcémánál elsősorban táplálék- vagy gyógyszerérzékenység következtében jelentkezik jellegzetes viszkető bőrkiütés a testfelület bármely részén. Az anaphylaxiás reakciót heves általános tünetek, vérnyomásesés jellemzi, amely az időben történő felismerés elmaradása esetén végzetes is lehet – főként fiatal korosztályokban szedi minden évben áldozatait.

Epidemiológia

Bár a szénanáthát már 1819-ben John Bostock leírta, 1873-ból származik az a felismerés (Charles Blackley), hogy a kórokozók pollen szemcsék. Prausnitz és Küntler (1921) a róluk elnevezett eljárással igazolták, hogy az így érzékenyített egyén szérumát az egészséges egyén bőrébe fecskendezve heves bőrreakció lép fel, igazolva hogy a szérum addig ismeretlen, gyulladást okozó anyagot tartalmaz. (Napjainkban etikai bizottságok nemigen járulnának hozzá a kísérlethez.) Csak 1967-ben sikerült egymástól függetlenül Johansennek (Svédország) és az Ishizakas házaspárnak (Egyesült Államok) kimutatni, hogy ez az anyag egy immunglobulin (Immunglobulin E), amely egészséges egyénnél igen kis mennyiségben mutatható ki,

allergia esetén többszörösére nő, bélféreg, protozon fertőzésnél pedig extrém magas értéket, 1000–2000 nemzetközi egységet is elérhet.

Az allergia és az allergiás betegségek előfordulása az elmúlt harminc évben drámai módon nőtt. Az életveszélyes anaphylaxiás reakció szerencsére ritka, az asztmás halálozás a gazdag gyógyszerpaletta ellenére stagnál. A hatvanas években világszerte pánikot okozott az az Új-Zélandból indult, de Angliában is megerősített megfigyelés, hogy – bizonyos nem szelektív adrenerg hörgtágító aeroszol (Isoproterenol) elterjedésével – gyógyszer-túladagolás következtében éppen a fiatal korosztályokban ijesztően emelkedett az asztma halálozás [2, 7, 14]. Ennek ellenére az asztma és a szénanátha nem végzetes betegség, de világszerte milliók számára okoz kínlódást, átvirrasztott éjszakákat és rettegést a „szezont” közeledtével. Az átvirrasztott éjszaka következtében a gyermekek iskolai teljesítménye romlik, a gyógyszerektől az intellektuális kapacitás csökken. A táplálék-allergia, a mindig váratlan reakció félelmet vált ki a megszokottól eltérő étrend esetén. Sokszor a leggyakoribb halféhrjékkal szemben jelentkező érzékenység tengerparti nyári szabadságot ronthat el.

Angol iskolás gyermekek között alig egy évtized alatt az előfordulás 12%-ról 23%-ra emelkedett. Változatlan tendencia mellett feltételezik, hogy a nyugati világban hamarosan a lakosság fele szenved valamilyen allergiában. Angliában és Ausztráliában minden negyedik 14 év alatti gyermek szenved asztmában és minden ötödik ekcémás. Az ekcémás gyermekek száma 20 év alatt megduplázódott. Magyarországon is számos epidemiológiai vizsgálat történt: iskolás gyermekek között 16,5–21%-os szénanátha prevalenciát találtak Balogh és mtsai, Márk és mtsai, Endre és mtsai [7, 9, 10].

Az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet 1998-as beszámolója arról tudósít, hogy a tüdőgondozó-intézetek 95 689 asztmás beteget tartanak nyilván. Feltételezések szerint azonban a valós szám meghaladja a százezret. 1980 óta a nyilvántartott betegek száma több mint háromszorosára emelkedett. Ebben a változásban az is szerepet játszik, hogy a legfontosabb asztmaellenes szerek felírását tüdőgondozói ellenőrzéshez kötik. Feltehetően nyilvántartási hiba, hogy a 14 év alatti gyermekpopulációban, szemben minden nemzetközi adattal, nem nőtt a nyilvántartott prevalencia. A nyilvántartott asztmás betegek 60%-a ún. extrinsic asztmás, ahol sikerült kimutatni az allergént, a betegség atópiás jellege bizonyított. 40% az intrinsic asztmás, ahol a kórokozó allergén ismeretlen, azonban ennek terápiás szempontból alig van jelentősége [10].

A pollenszezomban a szénanáthások száma, a gyógyszerfogyasztás alapján feltételezve, több százezerre tehető.

Patomechanizmus

Az allergiás betegek számának drasztikus emelkedésével kapcsolatosan számos elmélet született. Nem tartható az a feltételezés, hogy az emelkedés csak a diagnosztikus lehetőségek számának fokozódásával hozható összefüggésbe.

Az allergiás betegségek szaporodása részben környezeti tényezőkkel magyarázható. Nem sikerült bizonyítani azt a tetszetős elméletet, hogy a leve-

gőszennyeződés az oka az incidencia emelkedésének. Annak ellenére, hogy hatások intézkedések eredményeképpen a nyugat-európai nagyvárosokban csökkent a légszennyeződés, az asztmás beteg aránya tovább nőtt. A feltételezést cáfolta, hogy a német egyesítés után összehasonlították a magas légszennyezettségi mutatójú Lipcse és a sokkal tisztább levegőjű München asztma prevalenciáját, és a várakozással ellentétben München megbetegedési aránya meghaladta a lipcsei értékeket [17]. Allergiás bőrpróbák ugyan csak azt igazolták, hogy a nyugati területeken az atópia gyakoribb, mint a keleti régióban. Sőt, egyes megfigyelések azt jelezték, hogy ahogyan „nyugatosodott” a volt Kelet-Németország, emelkedett az atópiás betegségek aránya, bár az asztma előfordulása még nem emelkedett. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a nyugati életstílus jobban kedvez az atópia kifejlődésének. A higiéné és egyes járványos betegségek előfordulása között is fedeztek fel látszólagos ellentmondásokat már évtizedekkel ezelőtt. A gyermekbénulás (Heine–Medin-kór) Svédországban súlyos járványt okozott, míg például Indiában ismeretlen volt [7, 10].

Kérdőíves felmérések gyermek és felnőtt populációban egyaránt jelentős regionális differenciát mutattak. Angliában, Ausztráliában, Új-Zélandban, Írországban magasabb volt a betegség előfordulása, mint Kelet-Európában, Indonéziában, Görögországban, Kínában, Indiában, Üzbegisztánban. Úgy látszik, hogy a falusi életmód szintén védelmet nyújt az atópiás betegségek ellen. Megfigyelték, hogy azoknál a gyermekeknél, akiknek a környezetében szinte születésüktől kezdve jelen voltak háziállatok (kutya, macska), sokkal ritkábban alakult ki allergia azok fehérjéivel szemben, mint akik későbbi életkorban találkoztak először ezekkel az allergénekkal. Többgyermekes családokban az idősebb testvér szintén védi a fiatalabbat az allergiától [7, 10, 20].

A nyugati életstílusban a csecsemőkorban egyre javuló higiénés viszonyok szinte steril környezetet teremtenek. Feltételezik, hogy bizonyos baktériumok, vírusok, paraziták a bőr felszínén és a bélrendszerben szükségesek a szervezet egészséges immunapparátusának, normális immunválaszának kifejlődéséhez, ezeknek a stimulusoknak az elmaradása az immunrendszer „deviáns” viselkedését eredményezheti, forrása lehet az atópiának [13]. Mikor az anya az újszülöttet a karjába veszi, át is adja a saját apatogén baktériumflóráját. (Ezért is téves annak a szappannak a hirdetése, amely a gyermek bőrfelszínén állítólag minden baktériumot elpusztít.)

Úgy látszik, hogy a korai gyermekkor különösen fontos a későbbi atópia kialakulása szempontjából. A skandináv országokban megfigyelték, hogy azok a gyermekek, akik a tavaszi intenzív nyírfavirágzás ideje alatt születtek, gyakrabban lettek allergiások a nyírfa pollenjére.

Az allergia mint örökletes betegség

Régóta ismeretes, hogy az asztmás szülők gyermekei között magasabb a betegség előfordulása. Egyetűjű ikrek között 75%-os az örökletesség, míg kétpetűjűek között az arány 15%. Ha mindkét szülő asztmás, gyermekeik között a betegség 80%-os valószínűséggel jelentkezik. Az örökletes tényezők jelentőségét igazolja egy megfigyelés is. Az Atlanti-óceán Tristan da Cunha

szigetcsoportjának egyik kis szigetén, amelyik meredek sziklapartjai miatt kikötésre alkalmatlan, néhány család él zárt közösségben, akik egymás között házasodnak. Köztük 40%-os az asztma prevalencia. Ezek genetikai feltárása napjainkban is tart [8].

Mind a tudomány, mind a gyógyszeripar számára rendkívüli fontosságú, hogy a betegséget örökítő géneket megtalálják. Tíz évvel ezelőtt írták le, hogy a 11. kromoszóma hosszú (q) karján, a 13. locuson van az a genetikai marker, amelyik az atópiáért felelős. Az azóta végzett nagyszámú vizsgálat azt igazolta, hogy a helyzet sokkal bonyolultabb annál, mint hogy egyetlen tényezőre vissza lehetne vezetni az öröklés komplex folyamatát [3, 13, 16].

A humán leukocita antigén* (HLA) II. osztály és számos allergén között kapcsolatot tételtek fel, bizonyított kapcsolatot azonban a parlagfű antigén és a HLA-DR2 között tudtak kimutatni. Az atópiában meghatározott jelentőségű IgE (FceRI- β) receptort sikerült a kromoszóma meghatározott helyére lokalizálni, és ez a gén – számos vizsgálat megerősítette – összefügg az atópiával, az asztmával, a bronchiális hiperreaktivitással és a súlyos atópiás dermatitisszel. Ennek a génnek a polimorfizmusa, melyet az IgE jelentős emelkedése kísért, felfedezhető volt azok között az ausztráliai őslakosok között, akik nagymértékben fertőzöttek parazitákkal, és a jelenség a szervezet védekező mechanizmusának része. A FceRI receptor trigger funkciót tölt be mind a masztociták, mind más sejtek esetén és központi szerepe van az allergiás reakcióban [3, 8].

Az allergének

A szervezetbe és főként a légzőrendszerbe a légvétel során nagy mennyiségben kerülnek be különböző méretű és kémiai összetételű részecskék. Ezek közül csak néhány bizonyul allergénnek, azaz olyan anyagnak, amely heves védekező reakciót vált ki. A nagyobb méretű partikulumok elakadnak az orr és a felső légutak nyálkahártyáján és itt váltják ki a szénanáthának nevezett kórképet. A kisebb méretűek lehatolnak a legszűkebb keresztmetszetű hörgők szintjéig és jellegzetes asztmás rohamot váltanak ki.

Azokat az allergéneket, amelyek leggyakoribb okai az allergiás reakciónak, „major allergéneknek” nevezzük. Egyik legismertebb és legjobb elterjedt major allergén a *Dermatophagoides pteronyssinus* nevű atka anyagcsereterméke, amely a házipor érzékenységet kiváltó allergénnel azonos (Der p I és Der p II). Ennek az atkának az élete szorosan kapcsolódik az emberéhez, mert tápláléka az emberi testről naponta lesodródó hám, a nélkülözhetetlen folyadékfelvételt a páratartalmú levegőből biztosítja, ezt a páratartalmat ugyancsak az ember hozza létre a légvételek során. Az ember környezetének tárgyaiban: szőnyegben, ágyneműben, függönyben százezerszámú élnek ezek az élősködők. Kiirtásuk nehéz feladat, azonban a száraz magaslati levegő, például a hegyi gyógyhelyek nem biztosítanak számukra kedvező életfeltételt. Meglehet, hogy azok ismert gyógyhatása asztmás betegeknel ezzel függ össze. Ugyancsak fontos allergén a macskaszőr, illetve a faggyúmirigyek terméke (Fel dl, azaz *felis domesticus*), amely igen nagy mennyiségben termelődik, és a szőrzet felületén megszáradva, pora nagy távolságokra elkerül a lakás minden zugába. Kevésbé elterjedt, de számolni kell a

* HLA = Az emberi fehérvérsejtek mozaikszerű antigén szerkezetűek. Bizonyos HLA struktúra valamely betegségre hajlamosít. Más „összeállítású” HLA-antigének védő hatásúak lehetnek.

kutyaszőr-allergiával. Főként az Egyesült Államok egyes nagyvárosaiban a csótány (svábbogár) anyagcseretermékei a házipor allergia aktív okozói. A műanyaggyártásban használt izocianát kémiai anyag belégzése, az üzem dolgozóinak tekintélyes részénél okoz rövid időn belül asztmát [10].

A pollenek, virágporszemek (méretük 15–30 mikrométer), valójában hím csirasejtek, amelyek a növények szaporodásához szükségesek. A legtöbb panaszt, érthető módon, a szélbeporzású növények okozzák, megjelenésük szezonális. Léghőméterenként 15–20 pollen már tüneteket okozhat. A színes, pompás rovarbeporzású virágok ritkán okoznak allergiát.

A nyírfa (*Betula varicosa*) pollenje, a PhI pl. ugyancsak a major allergének közé tartozik [12]. Magyarországon a legaktívabb allergén a parlagfű (*Ambrosia elatior*), amely az Egyesült Államok nagy síkságain volt honos és az 1900-as évek elején került hazánkba fertőzött gabonaszállítmányokkal. Hazánkban kezdetben csak körülírt területeken jelent meg, de ma már az ország egész területén megtalálható. A gyomnövény csak júliusra érik be, és a pollenkiszóródás az időjárástól függően csak július végén, augusztusban válik intenzívvé. A pollen, mérete miatt, a felső légutakban, orrnyalhártyán, a szem kötőhártyáján csapódik le és okoz szénanáthát (rhinitis et conjunctivitis allergica). A parlagfű és a parlagfű-allergia a nyugat-európai országokban gyakorlatilag ismeretlen. Fétételezik, hogy ott a hűvösebb késő nyári időben nem érik be a növény, vagy kevesebb a parlagon hagyott terület. A gyom felszámolására indított kampányok nem hoztak kellő eredményt. A fekete üröm (*Artemisia vulgaris*) csaknem a parlagfűhöz hasonló mértékben elterjedt gyomnövény, erős allergén, virágzási ideje is azonos a parlagfűével, gyakori a keresztérzékenység [9].

Egyes tavaszi és nyári fűfélék pollenjei ugyancsak szerepelnek a major allergének között. Ezek közé tartozik az útifű (*Plantago*), a perjék (*Poa*), angolperje (*Lolium*), tarackbúza (*Agropyron*). A fű és a többi növényi pollen szénanáthát okoz, a házipor-, a csótány-, a macskaszőr- és kutyaszőr-allergia asztmához vezet, a parlagfű szenitáció esetén mind szénanátha, mind asztma előfordulhat. A fentiek mellett azonban igen nagy számban fordulnak elő különböző növényi anyagok, fehérjék, melyek inhalatív allergénekké válnak. Híressé vált a barcelonai asztma. 1981 és 1986 között huszonhat, területileg körülírt asztma epidémia lépett fel, amely megtöltötte a kórházak sürgősségi osztályait és számos halálesetet is okozott. A vizsgálatok kiderítették, hogy a járvány egybeesett azzal, amikor a barcelonai kikötőben hajókról szójalisztet rakodtak ki, és a hajók kiürítését szójaporfelhő kísérte, amely a széliránynak megfelelően mozgott. Utóbb kiderült, hogy a tápérték növelése érdekében a szóját egy fehérjével klónozták, és ez hatott igen aktív allergénként. A hajókirakodást azt követően zárt rendszerben végezték, és az asztmajárvány megszűnt [4, 7, 8].

A major allergének kémiaileg tisztáztak, definiálták ezek antigén determinánsait. Így megvan a remény, hogy a jövőben sikerül pontosan tisztázni az allergén és az immunrendszer között kialakult reakciót, ami közelebb vihet az oki terápiához.

A gyermekkori ekcéma esetén túlérzékenység mutatható ki számos táplálékfehérjével szemben, így tojással, tejjel, sajttal és különböző inhalatív allergénnel szemben is. Az IgE emelkedése nem mindig követi a tüneteket, a táplálékallergia gyermekeknél érzékeny, nem specifikus jelzője az allergiás

karakternek. Azt a jelenséget, hogy a táplálék és inhalatív allergének miatt okoznak egyaránt ekcémát, azzal magyarázzák, hogy a bőr rendkívül érzékeny, és a felszívódott allergén a nedvesebb területeken, tehát a hajlatokban lesz a legmagasabb koncentrációban, és itt fordul elő a legtöbbször az ekcéma is [11].

Az allergiás reakció mechanizmusa

A hagyományos felfogás szerint az immunválasz humorális és celluláris részre osztható. A valóságban a két rendszer elválasztása mesterkéltnak tűnik. A reakcióban részt vevő számos sejt közül az ún. segítő, helper (CD4)T limfociták mintegy vezénylik mind a humorális, mind a celluláris reakciót. Ez a sejt adja meg a jelet specifikus antitest képzésére, és egyben aktiválja – kórokozó behatolása esetén – az egész antimikrobiális rendszert. A helper T sejtek két alfajra oszthatók: a Th 1 és a Th2 közös anya sejtéből ered, különböző stimulusok hatására. A két sejttípus az általuk szekretált fehérjék, a citokinek alapján különül el. A Th1 sejt interleukin (IL-2), interferon (IFN γ) tumor nekrozis faktor (TNF) α limfotokint és olyan egyéb citokineket választ ki, amelyek a baktériumok és egyéb kórokozók elleni küzdelem fontos humorális és celluláris védekezését indítják el, egyben gátolják az IgE-vel szembeni választ. Mind az IL-2, mind az IFN γ gátolja az IgE szintézist, amely az allergiás reakció fontos tényezője.

Ezzel szemben a másik limfocita típus, a Th2 másfajta citokineket szekretál, így az IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13. Ezek a citokinek a nagyméretű, extracelluláris kórokozók, pl. a bélférgek elleni küzdelem eszközei. Ugyanezek az immunológiai jellemzői az atópiának és asztmának, főként az IgE szintézis mozgatói. A kettes típusú citokinek szoros összefüggésben vannak a Th2 sejttípus funkciójával. Az IgE szintézis legfontosabb tényezője az IL-4, de a bazofil sejtek, ezinofilek ugyancsak képesek IL-4 és egyéb citokinek termelésére [4, 11, 14, 21].

Az antigének biokémiai szerkezete nagymértékben befolyásolja, hogy az immunfolyamat a Th1 vagy Th2 sejtek irányába indul. A behatoló antigént először az APC (Antigén Presenting Cell) sejt veszi fel, amely „letapogatja”, tisztázza kémiai összetételét. Ennek alapján indul meg az immunválasz és adott feltételek mellett az IgE termelése. Bizonyos allergének, ezek között infekciós, bakteriális és gombás eredetűek is, a Th2 sejtek és a fokozott IgE-termelés irányába indítják a reakciót. Más baktérium antigének ezzel szemben nem indítanak Th2 és IgE reakciót, hanem az immunválasz más irányba hat [21].

Az allergiás reakcióban legfontosabb szerepet játszó masztociták felszínén elhelyezkedő receptorokhoz kötődik az IgE molekula, az allergén behatolásakor zajlik le az antigén-antitest reakció, melynek következtében a sejt kalciumcsatornáit megnyílnak és megindul a degranulációs folyamat, a sejt belül részben a kész, részben a preformált mediátorok kiáramlása kezdődik meg. A korai, azonnal meginduló reakció legfontosabb eleme a hisztamin. Az elhúzódó, 8–12 óra múlva lezajló folyamatban a foszfolipidből a foszfoesteráz (PDE) enzim hatására arachidonsav képződik. A ciklooxygenáz enzim hatására a prosztaglandin képződés irányába indul a folyamat, ezek általában bronchokonstriktív anyagok, a lipogénáz enzim a leukotriének irányába vezényli a folyamatot. A leukotriene C₄, D₄, E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄) rendkívül hatásos, a hörgők izomgörcsét és plazma beáramlást előidéző anyagok és nagymértékben felelősek az asztmára jellemző hörgő obstrukcióért. A három leukotriene az összetevője a régebben ismeretlen összetételű *slow, reacting substance*-nak nevezett anyagnak, amely a késői allergiás reakcióban lép fel [8, 11, 14]. Az asztma terápiában fontos feladat ezen folyamatoknak a célszerű gátlása, a kémiai folyamat valamely állomásának lefékezése.

Az allergiás betegségek terápiás stratégiája

A fejlett ipari országokban az egészségügyi kiadások egyre növekvő szelétét teszik ki az atópiás betegségek gyógyítására fordított összegek. Az Egyesült Államokban 5,5 milliárd dollárra teszik az asztma kezelésére fordított évi gyógyszerköltséget. Érthető, hogy a nagy multinacionális gyógyszeripari cégek igen jelentős összeget fordítanak az allergiás betegségek gyógyításában új szerek kidolgozására és új utak keresésére. A szénanáthát és az asztmát sikerül is, elsősorban tüneti szerekkel kedvezően befolyásolni, de oki terápiára hiányoznak még az eszközök. Kevésbé hatásosak eddig az atópiás dermatitiszben használatos szerek [1, 2].

Az életveszélyes anaphyaxiás sokkot is eredményesen tudjuk kezelni, persze ha időben történik beavatkozás, a prevenció azonban kevésbé sikeres. Szükség lenne a súlyos asztma kezelésében a jelenlegi inhalációs szteroidok mellett olyan új, perorálisan alkalmazható, nem jelentős mellékhatású szerekre, amelyek tartós tünetmentességet biztosítanak. Vannak biztató kezdeményezések, előállítottak új hatásmechanizmusú szereket, amelyek felhasználják a betegség eredetével kapcsolatos legújabb ismereteket, az átütő siker azonban késik.

Bronchodilatátor, hörgtágító gyógyszerek gazdag választékával rendelkezünk, amelyek enyhítik a panaszokat, azonban az immunológiai folyamatot nem befolyásolják. Az inhalációs β -agonisták biztonságosak és hatékonyak, mindaddig nem találtak ezeknél jobb szereket. Ezek a hörgő simaizmokban növelik az AMP koncentrációt, megnyitják a sejtek káliumcsatornáját, az izomgörcs oldódik. A tartós hatású szerek, long acting agonisták (formoterol, fenoterol) szerencsés esetben 12 órára oldják a hörgögörcsöt. Vannak kísérletek más foszfodiaszteráz bénítókkal, valamint egyéb, a káliumcsatornára ható szerekkel, de ezek hatása elmarad a β 2 agonistákétól. Új, az eddiginél hatásosabb agonistákra lenne szükség, valamint az atópiás gyulladáshoz kapcsolódó gátló gyógyszerekre [1, 2, 14].

A leghatásosabb anti-allergiás szerek a mellékvese hormonok, a kortikoidok. Már felfedezésükkor első indikációs területük az atópiás betegség volt. Máiig is a leghatásosabb atópia elleni szerek, magas adagban képesek gátolni a legsúlyosabb atópiás eseményeket is. Nagy adagok mellett, tartós használat esetén azonban súlyos mellékhatásokkal kell számolni. Ezek között említendő a bakteriális, virális és gombás fertőzésekkel szemben lecsökkent ellenállás. A csontritkulás és emésztőrendszeri fekély is a súlyos szövődményekhez tartozik. Emiatt a szisztémás szteroidok mellett megjelentek a lokálisan ható szerek. Az inhalációs szteroidok forradalmasították az asztma terápiáját és ezek ma mind a gyermek-, mind a felnőttkori asztma elsővonalbeli gyógyszerei. A lokális szteroidok ugyancsak a szénanátha szuverén gyógyszerei. Ezek a szerek: a budesonid, fluticason propionat, mometason furoat célszerű eszköz útján belélegezve tartós lokális hatást fejtenek ki a légutakban, annak ellenére, hogy a belélegzett hatóanyag alig 30%-a jut le a rendeltetési helyére, fejt ki gyulladásgátló effektust. Nagyobb hányada a felső légutakban csapódik le, ennek egy része a gyomorba kerül és a májban bomlik le. Bár ezek a szteroidszármazékok lokális hatást fejtenek ki, nagyobb inhalációs dózis, 1 grammot meghaladó mennyiség esetén szisztémás hatással is számolni kell, amit a vércukor

értékek emelkedése jelezhet. A vivőgáz asdagoló belégzőt jórészt felváltották az igen finom port tartalmazó, vivőgáz nélküli belégző készülékek, amelyek, irodalmi adatok szerint, a kellő beteg-együttműködés esetén, nagyobb arányban érhetik el a célterületet. Törekedtek olyan szteroidok előállítására, amelyek olyan gyorsan szívódnak fel a nyálkahártyáról, hogy szisztémás hatásuk elhanyagolható. Ilyen ún. „soft” szteroidok a butixocort 21 propionat és tiprenade, ezek azonban csalódást okoztak, mert oly gyorsan szívódtak fel, hogy terápiás hatásuk elmaradt. A ciclesonide nevű új „soft” szteroid reménnyel kecsegtet. Kifejlesztés alatt vannak olyan szteroidok, amelyek a plazmában inaktíválódnak. A kortikoszteroidok tehát igen hatásosak atópiás betegségekben, és időben alkalmazva asztmában megelőzhetik az idült, irreverzibilis hörgő obstrukciót [2, 18].

A kortikoszteroidok hatása főként abban nyilvánul meg, hogy elnyomják a gyulladáshoz szükséges citokinek, adhéziós molekulák, gyulladáshoz szükséges receptorok képződését, ezért is olyan hatásosak a komplex gyulladáshoz szükséges feltételek mellett.

A szteroidok szisztémás mellékhatásai főként azok DNS kötésével függenek össze, ezért lehetséges lenne a gyulladáshoz szükséges hatást, melyet a transzkripciós faktor mediál, elválasztani a mellékhatást okozó faktortól. Több disszociált kortikoszteroidot sikerült előállítani és igazolni in vitro túlélő sejteken. Még további vizsgálatot igényel, hogy ezt át lehet-e vinni in vivo feltételekre. Minthogy a kortikoszteroidok egy azonos osztályú receptorhoz kötődnek, nem bizonyos, hogy a szétválasztás sikeres lesz [1, 18].

Mediátor antagonisták

Az atópiás betegségekben eddig mintegy 50 különböző mediátort azonosítottak. Így egyetlen mediátor gátlása nem járhat klinikailag döntő eredménnyel. Ennek ellenére találtak olyan mediátor antagonistát, amely hatásosnak bizonyult klinikailag is, jelezve, hogy vannak domináns mediátorok [6].

Antihisztaminok. A hisztamin H1 receptor antagonisták alkalmazása atópiás betegségekben már hosszú múltra tekinthet vissza [1, 10, 14].

Antileukotriének. A cysenyl leukotriének az 5' lipoxigenase (5-LO) enzim hatására keletkeznek és biológiailag rendkívül aktív bronchokonstriktív és plazma exsudációs hatásúak, feltehetőleg fokozzák az eozinofil sejt gyulladást [1, 16]. Klinikai vizsgálatok szerint enyhítik az asztmás panaszokat, javítják a légzésfunkciót és csökkentik a hörgőtágító szükségletet. Nagy előnyük, hogy orálisan adagolhatók és nincs jelentősebb mellékhatásuk. Antiasztmatikus hatásuk azonban nem jelentős, bár egyes esetekben a betegek jelentős javulásról számolnak be. Sajnos nem tudjuk előre megmondani, hogy melyik betegnél lesz a szer hatásos vagy hatástalan.

További mediátor gátlók. Számos egyéb mediátor gátló, mint a thromboxan szintézist gátló, a vérelemek összecsapódást aktiváló (PAF) gátló, bradikinin antagonisták, csalódást okozott. Más mediátor gátlók kifejlesztés alatt állnak [1].

Triptáz inhibitor. A masztocita sejtek enzimje fokozza a légúti simaizom spazmus készségét, fokozza a plazma exsudációt, a fibroblaszt proliferációt [1].

Citokin modulátorok. Számos citokin szerepel az atópiás betegségek patofiziológiájában, egyesek azonban kiemelt jelentőségűek. A specifikus citokinek gátlásának többféle módozata van.

Anti IL-5. Az interleukin-5 fontos szerepet tölt be az asztma eoszinoofil sejtes gyulladásában. Az IL-5 antitest blokkolása gátolja az eoszinoofil sejtes gyulladást és a légúti hiperreaktivást állatkísérletekben, beleértve a majmokat is. A blokkoló hatás egyetlen injekció után három hónapig fennáll; ezért tetszetősnek látszik a gondolat, hogy a szert felhasználják a krónikus asztma kezelésére.

Anti IL-4. Az IL-4 szerepe meghatározó a B limfocita immunglobulin E (IgE) termelésében és ezzel a légutak eoszinoofil sejt gyülemének kialakulásában.

Anti IL-13. Vannak olyan megfigyelések, hogy az IL-13 fokozza a légúti nyálkahártya hiperreaktivitást, a nyákprodukción, és ez független az eoszinoafilától.

Anti TNF. Tumor nekrozis faktor is képződik az asztmás légutakban. Fontos szerepe lehet az asztmás gyulladásban. Reumatoid arthritisben és gyulladós bélbetegségeken a TNF α antitestek jelentős klinikai javulást eredményeztek ott is, ahol a szteroidok hatástalanok voltak [1].

Chemokin inhibitorok. A chemokinek kemotaktikus citokin molekulák.

Gyulladásellenes citokinek. Egyes citokinek gyulladásellenes hatásúak, és ezzel terápiás lehetőséget is nyújthatnak.

Az IL-10 potens gyulladásellenes citokin gátolja több gyulladós protein termelését és olyan gyulladós enzimeket, amelyeknek túlprodukciója figyelhető meg asztmában.

Az interferon γ (IF γ) gátolja a Th2 sejteket és csökkenti az atópiás gyulladást.

Az IL-12 határozza meg az egyensúlyt a Th1 és Th2 sejtek produkciója között. IL-12 alkalmazása után patkányban csökken az allergén indukált gyulladás és gátolja az allergén iránti érzékenységet. A rekombináns IL-12-t alkalmazták emberen, de súlyos toxikus mellékhatása volt, amelyet csökkenteni lehet a dózis fokozatos emelésével. Az eddigi kísérletek alapján lehetséges, hogy az IL-12-vel specifikus immunoterápia érhető el, amely esetleg kuratív eredményt hozhat az atópiás betegség korai formájában [4, 5, 15].

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy napjainkban egyre szélesebb néprétegeket érintő allergiás betegségekről, azok mechanizmusáról sokkal többet tudunk, mint néhány évvel ezelőtt. Bár a terápia eredménye nem látványos, de célszerű gyógyszerelés esetén csökken az életveszéllyel fenyegető súlyos roham és a halálozás. Az intenzív kutatás új, az eddiginél hatásosabb és kevesebb mellékhatást produkáló gyógyszerek irányában biztató részsikereket ért el, és ez a patomechanizmus jobb megértésének köszönhető.

IRODALOM:

1. *Barnes P. J.*: Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 402. Suppl. 25. Nov, 1999 B31–38.
2. *Bay T. R.* Beta 2 adrenerg receptors in asthma: a current perspective. *Lung*. 170, 125–41 1992.
3. *Cookson W.*: The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 402. Suppl. 25. nov. 1999 B5–11.
4. *Corra D. B., Kheramand F.*: Induction and regulation of the IgE response. *Nature* 402. Suppl. 25. nov 1999. B18–23.
5. *Durham, S. R., Walker S. M., Varga É. M.*: Long term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341. 468–475. 1999.
6. *Holgate S., Daphlen S.-E.*: SRS-A to leukotrienes. Blackwell Science, London, 1997
7. *Holgate S. T.*: The epidemic of allergy and asthma. *Nature*, 402, Suppl. 25. nov. 1999. B5–11
8. *Holt P. G., Macaubas C., Stumbles P. A.*: The role of allergy in the development of asthma. 402. Suppl. 25. nov 1999. B12–17
9. *Hutás I., Márk Zs., Magyar P., Vastag E.*: Gyakorlati légzésfunkciós és allergológiai diagnosztika. Novartis, Budapest, 1998
10. *Hutás I., Márk Zs.*: A rhinitis allergica-ról. *Allerg. és Klin. Immun.* 2.2.56–62. 1999
11. *Immunobiology of Asthma and rhinitis.* *Am. Respir. Crit. Care Med.* Vol 160. 1778–87. 1999
12. *Járainé Komlódi M.*: Pollenháború. Móra, Budapest, 1988
13. *Kamitani A., Wong Z. H. Y., Dickson Ph.*: Absence of genetic linkage of chromosome 5q31 with asthma and atopy in the general population. *Thorax* 52. 816–817. 1997
14. *Magyar P., Hutás I., Vastag E.*: Pulmonologia. Medicina, Budapest, 1998
15. *Milgrom H., Fick R. B.*: Treatment of allergic asthma with monoclonal anti IgE antibody. *N. Eng. J. Med.* 341. 1966–73. 1999
16. *Manian P.*: Genetics of asthma: a review. *Chest* 112. 1397–48, 1997
17. *Mutius von E., Martinez F. D.*: Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. res. Crit. Care Med.* 149. 358–64, 1994
18. New perspectives on inhaled drug delivery an systemic bioactivity. Editorials. *Thorax* 50. 105–10. 1995
19. Pulmonológiai Intézmények 1997. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, 1998
20. *Sly R. M.*: Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Annals of Allergy* 82. 233–52. 1999
21. *Turner H., Kinet J. P.*: Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεRI. *Nature* 402 Suppl 25. Nov 1999 B 24–30.