

Szénanátha és asztma együtt – cél a jó allergiakontroll és a jó asztmakontroll

Dr. Böcskei Renáta Marietta, Dr. Tamási Lilla Ph.D.

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

A felső és alsó légutak közötti szoros anatómiai és funkcionális kapcsolat közismert. Gondoljunk csak arra, hogy az orron keresztül naponta 10 000 liter levegő jut a tüdőbe. A felső és alsó légutak betegségei közötti összefüggést az elmúlt közel száz év tudományos eredményei megerősítették. Elsőként 1919-ben *Sluder* bizonyította a légúti gyulladásos betegségek együttes előfordulásának mechanizmusát¹.

Amennyiben az allergiás gyulladás kizárólagosan a felső légutakat érinti, úgy szénanátháról beszélünk, azonban ha az alsó légutak is érintettek, akkor a szénanáthához asztma társul. Az allergiás rinitisz és az asztma együttes előfordulása gyakori. A rinitisz az asztma rizikófaktorának tekinthető. Főiskolai diákok 23 éves követése során megállapították, hogy az allergiás nátha háromszorosára növelte az asztma kialakulásának kockázatát, ha a két betegség tünete már a kezdettől együtt jelentkeztek². Egy 1 éves retrospektív analízisben az allergiás rinitisz az asztmás rohamok esélyét szignifikánsan növelte³. Az allergiás asztmások 60%-ának vannak rinitisz tünete, míg allergiás náthához mintegy 40%-ban társul allergiás asztma. Azt is megfigyelték, hogy kezeletlen rinitisz esetén a fennálló asztma súlyosbodik, viszont a jól kezelt rinitisz mérsékli az asztmás tüneteket^{4,5}. A világméretű, 56 ország adatait feldolgozó ISAAC vizsgálat is a két betegség prevalenciájának egyenletes növekedését prognosztizálja gyermekek (6–7 évesek) és serdülők (13–14 évesek) vonatkozásában.

Szerkezeti és funkcionális analógiák magyarázhatják a légúti betegségek hasonlóságát. A nyálkahártya szöveti felépítése és a légúti hám

sejtjei hasonlóak, és egységes az idegi szabályozás is. Ugyancsak közősek a kiváltó tényezők: a fertőzések, az allergének, a környezet szennyező anyagai, a fizikai terhelés, a hideg levegő belélegzése és az érzelmi változások. A légutak allergiás eredetű megbetegedéseinek hátterében álló, tünetmentes periódusban is kimutatható minimális perzisztáló gyulladás következményeként a szöveti átépülés (remodelling) és az ezt követő funkcióvesztés tetten érhető⁶, ugyanakkor eltérést jelent például az orrban a nyálkahártya alatti szinuszoid rendszer, a hörgőfalban pedig a simaizom rendszer. A felső és az alsó légutak allergiás perzisztáló gyulladás okozta megbetegedése légúti kalibercsökkenéssel jár, pangás, ödéma, illetve az alsó légutak területén simaizomspazmus miatt. A légúti nyálkahártya eozinofil beszűrődése asztmában intenzívebb, mint rinitiszben. A fizikai terhelés a keringés redistribúciója révén a rinitisz tüneteiket javítja, az orrdugulás csökken, az asztmás tüneteket viszont rontja⁷.

Kérdésként vetődik fel, vajon melyik betegség alakul ki először, illetve lehetséges-e valamilyen előrejelzésük? *Pedersen* és *Weeke* vizsgálatában a betegek 49%-ánál a rinitisz jelentkezett először, míg 25%-uknál egyszerre manifestálódott a rinitisz és az asztma⁸. A két betegség tünete rendszerint időben is egybeestek mind a korai, mind a késői reakciókat illetően⁹. Allergiás rinitiszben nazális provokáció után emelkedett a teljes orttüneti pontszám (TNSS) és csökkent az azonos időpontban mért FEV₁ érték, majd a késői reakció jeleként a nazális tünetek romlása és a légzésfunkciós paraméterek csökkenése szintén párhuzamosan jelentkezett¹⁰.

Az allergiás rinitisz és az asztma klinikailag hullámzó lefolyású betegségek. A krónikus perzisztáló gyulladás a tünetmentes időszakban is folyamatosan zajlik, és az exacerbációk alatt mindkét betegségben felerősödik. Ez a felismerés alapozta meg a folyamatos gyulladás-csökkentő kezelés szükségességét.

Az allergiás asztma legfontosabb tünetei az időszakosan megjelenő, köhögéssel vagy nehézlégzéssel, fulladással, esetleg mellkasi nyomásérzéssel járó epizódok. Egyszerű, gyors, kellemetlenséggel nem járó légzésfunkciós vizsgálattal diagnosztizálható és hatékonyan, biztonságosan kezelhető. Az asztma megfelelő kezelés esetén az életminőséget nem rontja, azonban a kezelés elmaradása szövődmények kialakulásához vezethet¹¹. A szükséges fenntartó terápiás lehetőségek mindegyike rendelkezésre áll hazánkban, és ezekkel a betegek döntő többségének tünetei kontrollálhatók, az akut állapotromlások száma csökkenthető^{12,13}.

Fontos, hogy a szénanáthás betegek ellátása során gondoljunk az esetleg egyidejűleg fennálló asztmára: azt igazoljuk vagy zárjuk ki. Az Egészségügyi Világszervezet által megfogalmazott, 2008-ban átdolgozott ARIA ajánlás (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) hangsúlyozza, hogy allergiás rinitisz esetén mindig célszerű rákérdezni az asztmás tünetek – a fulladás, a köhögés, a sípolás, a nehézlégzés – jelenlétére, és az asztmás betegeknél is keresni kell a szénanáthát¹⁴. Az ajánlás a szénanáthás betegeknél javasolja egy rövid kérdőív alkalmazását, amivel az asztma lehetősége egyszerű módon igazolható vagy kizárható. A kérdőív négy kérdést tartalmaz, és ha a szénanáthás beteg *bármelyik kérdésre igennel válaszol*, akkor célszerű tüdőgyógyászati szakrendelésre irányítani asztma irányú kivizsgálás és asztma ellenes fenntartó kezelés céljából.

A kérdőív négy kérdése a következő:

- Volt-e mellkasi sípolással vagy nehézlégzéssel járó rosszulléte?
- Van-e éjszakai zavaró köhögése?
- Fizikai terhelést követően jelentkezik-e esetenként nehézlégzés, köhögés vagy sípolás?
- Volt-e már életében mellkasi szorítással járó fulladásos rosszulléte?

A stratégiai cél a felső és az alsó légutak allergiás eredetű gyulladásos betegségeinek, tehát az allergiás rinitisznak és asztmának hatékony

együttes kezelése a tolerálhatóság figyelembevételével¹⁵. Allergiás rinitisz asztmás betegek csoportjában klinikai bizonyítékok jelzik, hogy a megfelelő szénanáthakontroll – a felsőlégúti allergiás megbetegedés H1-receptor blokkoló antihisztaminok adása mellett elért kontrollja – javíthatja a konkomitáns asztma tüneteit is⁸.

Antihisztaminok az allergiás rinitisz kezelésében

Allergiás rinitiszben a masztocitákból és a bazofil granulocitákból felszabaduló hisztamin a H1-, a H3- és a H4-receptorokon hat. A H1-receptorokon lép fel a legerősebb hatás, mely az erek falában, a mirigyek hámsejtjeiben és a simaizomsejtekben fokozza az ödémát, a váladéktermelődést és a simaizom-kontrakciót. Kisebb jelentőségűek a H3- és H4-receptorok, amelyek aktiválódásakor részben a neurotranszmitter felszabadulást, részben a kemotaxis befolyásoló anyagok szabadulnak fel¹⁶.

A hisztamin az egyik legrégebben ismert allergiás mediátor. Hisztamin a hisztidin dekarboxilációja útján keletkezik a szervezetben, koncentrációja kb. 5 mikrogramm/10⁶ sejt. A H1-receptor blokkolók, azaz H1-receptor antagonisták olyan antihisztaminok, amelyek kompetitív módon megakadályozzák a hisztamin kötődését.

A klasszikus, első generációs antihisztaminok egyik fő hatása az antiallergiás hatás, másik fontos sajátosságuk az, hogy lipofil tulajdonságuk miatt könnyen átjutnak a vér-agy gáton, ezért központi idegrendszeri hatásuk jelentős. Az első generációs antihisztaminok központi idegrendszeri H1-receptor blokkolása felelős a jól ismert szedáló, kognitív folyamatokat károsító mellékhatások kialakulásáért (szellemi teljesítmény romlása, reakcióidő megnyúlása, álmoság, aluszékonyság).

A második generációs antihisztaminok részben hidrofil karakterük, részben az agyi kapillárisok sejtjeiben található P-glikoproteinek révén sokkal rosszabbul penetrálnak a központi idegrendszerbe, így szedatív mellékhatásprofiljuk lényegesen jobb. Némely szernél kardiális mellékhatás, Q-T idő megnyúlás jelentkezett, mely bizonyos esetekben hajlamosíthat polimorf ventrikuláris tachikardiára. Ezért vonták ki a forgalomból a terfenadint és az asztemizolt. A második generációs antihisztaminok közül néhány a citokróm P450 rendszeren keresztül a

májban metabolizálódik és alakul át aktív metabolittá, ezért májbetegségekben, valamint más gyógyszerekkel történő együttadáskor gondolni kell a gyógyszerkölcsonhatásokra. A továbbfejlesztett második generációs antihisztaminok (dezloratadin, levocetirizin, bilasztin) kedvező mellékhatásprofiljuk és kolinerg hatásaik jelentős csökkenése, valamint a klinikai vizsgálatokkal alátámasztott hatékonyságuk és biztonságosságuk miatt széles körben kerültek bevezetésre az allergiás rinitisz és rinokonjunktivitisz, a krónikus urtikária és az angio-neurotikus ödéma terápiajában.

Az újabb, második generációs antihisztaminok kritériumait 2001-ben határozta meg az Európai Allergológiai és Klinikai Immunológiai Akadémia, mely klinikai kritériumoknak a dezloratadin, a fexofenadin, a levocetirizin, illetve legújabbként a bilasztin felel meg. Tartósan adagolva antihisztamin hatásaik mellett gyulladásgátló hatásukról is van adat, gátolják számos gyulladásgátló citokin termelődését (pl. mind a korai IL-3, IL-4, IL-6, IL-13, TNF-alfa, mind pedig a késői leukotrién C4, prosztaglandin E2, triptáz, IL-8, eotaxin, RANTES és ICAM termelődést)^{17,18}. A gyulladásgátló hatásnak köszönhetően a tartós, rendszeres antihisztamin terápia a szénanátha hátterében zajló minimális perzisztáló gyulladásra jótékony hatású, tartós kontrollhoz és a szubklinikus időszakban is kezelt kórfolyamatokhoz vezet. A szénanátha tartós jó kontrollja elősegíti a komorbid asztma sikeres ellátását.

A H1-blokkoló antihisztaminok a korai és késői fázisú allergiás reakciókkal összefüggő tüneteket is csökkentik. Az ARIA ajánlás és a hazai szénanátha ajánlások szerint az antihisztamin per os alkalmazása az allergiás rinitisz minden terápiás lépcsőjén javasolt.

A bilasztin – a legújabb, innovatív antihisztamin – nagymértékben szelektív a H1-receptorra. Allergiás rinitiszben hatékonyságát és biztonságosságát több nemzetközi tanulmány igazolja^{19,20}. Mentis a szívizomsejtek membránjának repolarizációjában szerepet játszó receptorblokkoló és szedatív hatástól²¹. További előnye, hogy nem metabolizálódik, mintegy 95%-ban változatlan formában ürül ki, így sem máj-, sem vesebetegség, sem pedig idős korban nincs szükség dózisredukcióra. Alkoholfogyasztás mellett is biztonságosan alkalmazható. A kedvező biztonságossági profil eredményeképpen a készítmény tartós, rendszeres adagolásra alkalmas.

Összefoglalva, a szénanátha kezelésében a rendszeres orális antihisztamin terápianak minden súlyossági fokban egyaránt helye van. A bilasztin az allergiás rinitisz kezelésében alkalmazott új, szisztémás antihisztamin, melynek hatékonyságát és biztonságosságát több nemzetközi randomizált kontrollált vizsgálat alátámasztja.

Irodalom

1. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 5781-786.
2. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-25.
3. Bousquet J, Gaujris S, Kocevar VS, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 723-727.
4. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
5. Demoly P, Bousquet J. The relation between asthma and allergic rhinitis. *Lancet* 2006; 368: 711-713.
6. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol* 2009; 158(3): 260-71.
7. Chanez P, Vignola AM, Vic P, et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 588-595.
8. Pedersen PA, Weeke ER. Asthma and allergic rhinitis in the same patients. *Allergy* 1983; 38: 25-29.
9. Bachert C, Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma* 2011; 48(9): 965-73.
10. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 559-604.
11. Magyar P, Vastag E. Pulmonológiai betegségek. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005.
12. www.ginasthma.com (elérés 2012. 05. 25.)
13. Herjavec I, és mtsai. Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei. *Medicina Thoracalis* 2007, Különszám
14. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Update 2008; www.whiar.org (elérés 2009.05.25.)
15. Devillier P, Roche N, Faisy C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 217-230.
16. Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001; 56: 21-27.
17. Tamási L, Bohács A, Bártfai Z. Desloratadin (Aerius) új szelektív, nem szedatív antihisztamin az allergiás légúti megbetegedések kezelésében. *AKI* 2005; 8: 1-5.
18. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, et al; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* 2009; 64(1): 158-65.
19. Bousquet J, Ansótegui I, Canonica GW, et al. Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(1): 131-39.
20. Pethő G. Antihisztaminok: klasszikustól a modernig. *Amega* 2012; 19(2): inzer