

1. F Ü G G E L É K

A R E U M A T O L Ó G I A

A Z 1930-AS ÉVEKBEN BORZALMASNAK NEVEZTÉK AZ ARTHRITISES betegek állapotát – „a nyomorékká vált idős nők térde az állukat verdesi, a körmük átdöfi a kézfejüket [...] a csigolyáik úgy meghajlottak, hogy csak a földet látták, és sokuknak könnyebb volt a lábuk között kinézve hátrafelé haladni, mint előre nézni”. Aztán 1948-ban, a reumatológia csoda-évében minden megváltozott, mert fölfedezték a kortizon, más néven E-vegyület jótékony hatását. A reumatológusok a kortizon felfedezésével (és ami éppennyire fontos, azzal a felismeréssel, hogy a szernek súlyos mellékhatásai vannak, de az orvosok szerint ez csak azt jelentette, hogy csak specialisták írhatják fel) gyökeresen átalakították a szakterületüket. Eddig a pillanatig elsősorban fizikai rehabilitációval foglalkoztak, felügyelték a fizioterapeuták által alkalmazott fizikai kezeléseket, ezért a szakterületük egy megfigyelő szerint „éppannyira tudománytalan, mint amennyire idejétmúlt”. Most a saját, hatásos orvosi beavatkozásuknak köszönhetően erősebben bekapcsolódhattak az általános orvostudomány fősodrába, amit az is elősegített, hogy a kortizon alkalmazási területe egyre csak szélesedett.¹

Az 1948-as év azonban nemcsak a kortizonról szólt, mert ugyanebben az évben a reumás arthritisben szenvedők vérében felfedezték a rheumatoid faktort, az SLE-betegeknél pedig azonosították az LE-sejteljesítést. E két diagnosztikai teszt eredményeképpen dolgozták ki az autoimmunitás fogalmát, amely a másképpen kötőszövet-rendellenességeknek nevezett reumatológiai betegségek közös tulajdonsága: e betegségek a reumás arthritis, a szisztémás lupus erythematosus és a polyarteritis nodosa. Ezzel a száz éven át elsősorban az – antibiotikumoknak köszönhetően „megoldott” – fertőző betegségekkel foglalkozó immunológia tudománya gyökeresen átalakult, és a reumatológiai megbetegedések felé tolódott el. Így a reumatológia „tudománytalan és idejétmúlt” területe a tudományosan egyik legmegalapozottabb tudományággá vált.²

De a háború utáni években az arthritis és a reuma kezelésére oly nagy hatást gyakorló új gyógyszerek nem az immunológia tudományának, hanem a véletlennek vagy a szerencsének köszönhetőek. Beszámoltunk róla, hogy a kortizon felfedezéséhez véletlenek sorozata vezetett, de más fontos újításokra is sor került.

Az antibiotikumok

Az antibiotikumok átalakították a reumás rendellenességek szakterületét, elsősorban azzal, hogy megszüntették az *A csoportú béta-hemolitikus streptococcus* baktériumcsoport által okozott reumás lázat, a gyermekkori arthritis leggyakoribb okozóját. Amikor 1947-ben megalapították a Reumatológiai Rendellenességek Taplowi Gyermekkorházát, 100 ágyból 96-ot reumás lázban szenvedő gyermekek foglaltak el. A következő tíz évben azonban szinte nyomtalanul eltűnt a betegség, főleg annak köszönhetően, hogy „a házi orvosok teljesen felelőtlenül használtak antibiotikumot” a torokfájásra. Így a szerény házi orvosok – valószínűleg mit sem sejtve – „megszüntették a gyengeség és a halál egyik elsődleges okát”. És ez még nem minden, mert az antibiotikumok az ízületi betegségek egy másik nagy, rengeteg szenvedést és nyomorúságot okozó csoportját is megszüntették: az ízületek és a gerinc krónikus fertőzéseit, különösen a tuberkulózisból eredőket.³

Az arany

Robert Koch egy berlini nemzetközi konferencián bejelentette, hogy az arany és a cián kombinációja a leghatékonyabb fertőzésgátló a tuberkulózis esetében, noha a megfertőzött kísérleti állatok gyógyításakor hatástalannak bizonyult. Ezután az 1930-as évekig kevesen foglalkoztak az arany terápiás célú felhasználásával, mígnem a párizsi J. Forestier-t meggyőzte az az uralkodó nézet, hogy az arthritis krónikus fertőzés következménye, és aranyinjekcióval kezelte a betegeit. Az eredmények meglepően jók voltak, és mivel más hatékony gyógymód nem állt rendelkezésre, az arany használata a súlyos mellékhatások ellenére is elterjedt. A reumás arthritis fertőzéssel összefüggő elméletének visszaszorulásával azonban át kellett értékelni az arany szerepét. Az 1950-es évek végén Stanely Davidson, az Edinburgh-i Orvosi Egyetem

professzora kiterjedt kísérleteket folytatott, amelyek „a résztvevők háromnegyedének meglepetésére az arannyal kezelt esetek javára végződtek”.⁴

A nem szteroidos gyulladás elleni gyógyszerek (NSAID-ok)

A szteroidos kezelés súlyos mellékhatásai miatt a gyógyszercegek biztonságosabb vegyületeket kerestek, így jutottak el az NSAID-ekhez (a nem szteroidos gyulladás elleni gyógyszerekhez): a fenilbutazonhoz, az indometacinhoz és az ibuprofenhez.

Fenilbutazon: Az erős hatású és gyakran alkalmazott amidopirin fájdalomcsillapítóról kiderült, hogy akár halálos mellékhatással jár: csökkenti a fehérvérsejtek számát, így súlyos fertőzéseknek teszi ki a gyógyszert szedőket. A Geigy gyógyszerceg a befecskendezhető formátum bevezetésével kívánta minimalizálni a mellékhatást, mert abban bízott, hogy a kisebb dózis biztonságosabb lesz. Mivel az amidopirin oldhatatlan, oldószert kellett hozzákeverni, és erre egy savas vegyület bizonyult a leghatékonyabbnak: a fenilbutazon. Amikor kiderült, hogy az oldószer vérszintje sokkal magasabb, mint az amidopirin hatóanyagé, egy élelmes kutatókémikusnak eszébe jutott, hogy az oldószer talán önmagában is gyulladáscsökkentő hatású. Miután ellenőrizték ezt a feltevést, a Geigy Butazolidine néven önállóan is piacra dobta az oldószert.⁵

Indometacin és ibuprofen: E két gyógyszert – az NSAID-ok kiterjedt családjának prototípusait – a gyulladáscsökkentő gyógyszerek „véletlenszerű” szűrőprogramjának részeként fedezték fel. Két olyan anyagból indultak ki, amelyekről úgy vélték, hogy szerepet játszanak a gyulladásban – e két anyag a szerotonin és a karbonsav. Több száz vegyületet állítottak elő és megvizsgálták, hogy enyhítik-e a gyulladást okozó anyaggal kezelt nyúl mancsának duzzanatát. A 350 vegyület közül az indometacin bizonyult a leghatásosabbnak, így 1963-ban be is vezették, egy évvel később pedig, 600 vegyület vizsgálatát követően piacra dobták az ibuprofent.⁶

A hidroxiklorokin

Amikor Francis Page katonai szolgálatát töltötte a trópusokon, észrevette, hogy a lupus erythematosus nevű bőrbetegségben szenvedők bőre a mepakrin maláriagyógyszer hatására javulást mutat. Angliába visszatérve tizennyolc betegen próbálta ki a gyógyszert – közülük nyolcnak reumás arthritise is volt –, és a tünetek jelentősen enyhültek. Logikus lépés volt tehát a maláriagyógyszerek tesztelése a reumás arthritisz kezelésében; a hidroxiklorokin bizonyult a leghatékonyabbnak.^{7, 8}

A penicillamin

1963-ban egy amerikai tudós észrevette, hogy a penicillinnel rokon és a rézmérgezés okozta) Wilson-féle májbetegségben szenvedők szöveteiben felgyülemlett réz eltávolítására használt D-penicillamin a reumás tényező, a reumás arthritisz immunológiai tesztje összetevőit is eltávolítja. Akkoriban (tévesen) azt hitték, hogy a rheumatoid faktor közvetlenül felelős a betegség kialakulásáért, ezért elrendelték a penicillamin vizsgálatát. A kezelés logikája az aranyéhoz hasonlóan hibás volt, de a gyógyszer mégis enyhítette a betegség tüneteit.⁹

A metotrexát

A metotrexátot először rák elleni gyógyszerként használták, mert szerkezetileg rokona a sejt metabolizmusában alapvető szerepet játszó folsav vitaminnak, és ezért blokkolja is. Ezért nemcsak a rák, hanem a pikkelysömör nevű, sejtburjánzást mutató bőrbetegségnél is bevetették, és kiderült, hogy a betegséget olykor kísérő reumás arthritisz tüneteit is enyhíti. Ennek analógiájára felmerült, hogy a reumás arthritisszel járó ízületi fájdalmakat is csökkenti, és ez 1962-ben be is bizonyosodott.¹⁰

Az allopurinol

Az allopurinollal eredetileg a 6-merkaptopurin nevű rák elleni gyógyszer hatását akarták csökkenteni: a xantint húgysavvá alakító enzim blokkolásával kívánták megelőzni, hogy inaktív metabolitokká bontódjon le. Ez arra utalt, hogy a gyógyszer a köszvény ellen is hatásos lehet, mert ennél a betegségnél az ízületek jellegzetes duzzanatát a húgysavkristályok lerakódása okozza. Mivel az allopurinol csökkenti a húgysav mennyiségét a vérben, elméletileg megelőzheti a köszvényrohamot – és ez így is történik.¹¹

Összefoglalva tehát: a reumatológiai rendellenességekkel kapcsolatos ismereteink háttérében álló immunológiai és genetikai tudásunk tárháza egyetlen hasznos gyógyszerrel sem szolgált. A hatásos gyógyszereket tévedésből, véletlenül vagy „vak” vizsgálatoknak köszönhetően fedezték fel.