

Metody Profilaktyki Antyroztozcowej

Anti-Mite Prevention Methods

SUMMARY

In treatment of patients with house dust mites allergy (HDM), the reduction of exposition to the mites allergens plays an essential role which improves a life comfort of patients. In the following article, several barrier protections were analyzed and anti-mite products were compared, especially their active substances. The most common substance used so far is benzyl benzoate. However, there are a new products available on the market based on natural ingredients – including geraniol, therefore giving an alternative for already well-known synthetic substances.

W leczeniu pacjentów z alergią na roztocze kurzu domowego (ang. house dust mite – HDM) ważne jest ograniczenie ekspozycji na alergeny roztoczy celem poprawy komfortu życia pacjentów. W poniższym artykule dokonano przeglądu wybranych środków ochrony barierowej oraz preparatów antyroztozcowych, ze szczególnym uwzględnieniem i porównaniem zawartych w nich substancji czynnych. Dotychczas najczęściej stosowaną substancją przeznaczoną do neutralizacji alergenów roztoczy był benzoesan benzylu. Obecnie na rynku pojawiły się nowe preparaty oparte m.in. na składnikach naturalnych – w tym geraniolu, co daje alternatywę dla poznanych już substancji syntetycznych.

Skalicka-Woźniak K.: Metody Profilaktyki Antyroztozcowej. *Alergia*, 2022, 1; 13-16

Alergia na roztocze kurzu domowego

Roztocze kurzu domowego już od lat 20. XX wieku były rozpoznawalne jako zdolne do wywołania reakcji alergicznych. Natomiast dopiero w latach 60. Voorhorst w Holandii oraz Miyamoto w Japonii zidentyfikowali określone gatunki HDM jako alergeny kurzu. Przełom nastąpił w 1981 roku, kiedy Tovey, Chapman i Platts-Mills zidentyfikowali cząsteczkę kału jako główne źródło alergenów roztoczy [1]. Alergia na HDM jest jedną z najczęstszych przyczyn alergii na świecie [1], dotyczy około 50% alergików [2] i stanowi 2% alergii w populacji ogólnej [3].

W zależności od położenia geograficznego mamy do czynienia z różnymi gatunkami roztoczy. Najszerszej rozpowszechnione są alergeny roztoczy z gatunku *Dermatophagoides pyroglyphidae* (*D. pyroglyphidae*), *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*), *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) i *Dermatophagoides microceras* (*D. microceras*). W rejonach subtropikalnych i tropikalnych dodatkowo obserwuje się występowanie roztoczy z gatunku *Blomia tropicalis* [4,5].

Roztocze bytują w naszych mieszkaniach przez cały rok, ale ich zwiększoną aktywność obserwuje się od połowy sierpnia do października [6]. W domach, roztocze występują głównie w miejscach o dużej wilgotności i słabym oświetleniu. Najwięcej jest ich w dywanach oraz wyłożonych wykładziną salonach i sypialniach [1,7]. Co ważne, liczba roztoczy i ich alergenów jest wysoka w materacach,

zwłaszcza w sprężynowych i welnianych, przy czym nowe, nieużywane dotychczas materace, akumulują klinicznie istotne ilości alergenów w ciągu 4 miesięcy [11]. Poduszki od dawna są uważane za ważne i niebezpieczne miejsce wzrostu roztoczy, biorąc pod uwagę ich bliskość do dróg oddechowych śpiącego. Większe stężenie alergenów HDM występuje w starych domach. Co więcej, wyższe stężenie alergenów roztoczy występuje w domach bez klimatyzacji niż w domach, w których jest ona zamontowana [8]. Warto pamiętać, że źródłem alergenów są również ubrania, dzięki którym HDM i ich alergeny mogą być przenoszone w inne miejsca. Dodatkowo, pluszowe zabawki dla dzieci zawierają aż trzy razy więcej alergenów HDM niż materace. Innymi miejscami występowania alergenów HDM w wysokich stężeniach są tapicerowane siedzenia samochodów [1,9] i taksówek [1, 10]. Warto wspomnieć, że HDM mogą kolonizować żywność np. produkty pszenne. Zjawisko znane w literaturze jako „zespół naleśnikowy” (pancake syndrome) polega na wystąpieniu wstrząsu anafilaktycznego u osób uczulonych na HDM po spożyciu posiłku przygotowanego z produktów zawierających alergeny roztoczy [11].

W badaniu „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” (ECAP) w latach 2006-2008 dodatni wynik testów skórnych wobec *D. pteronyssinus* stwierdzono u 23,4% respondentów, co oznacza, że stanowiło ono główne uczulające źródło alergenowe [6,12], a wraz z wiekiem zwiększa się odsetek zachorowalności na alergię na HDM [6].



Prof. dr hab. n. med.
Krystyna Skalicka-Woźniak^{1,3}

Prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Kowal²

¹Zakład Chemii Produktów Pochodzenia Naturalnego, Katedra Farmakognozji i Botaniki Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

²Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych i Zakład Alergologii i Immunologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny, Białystok

³Polsko-Ukraińska Fundacja Rozwoju Medycyny, Lublin

Słowa kluczowe:

roztocze kurzu domowego, geraniol, profilaktyka, alergia, olejek eteryczny

Key words:

house dust mite, geraniol, prevention, allergy, essential oil

Alergenność roztoczy

Alergia na HDM odpowiada za całoroczny nieżyt nosa [5] i może manifestować się również objawami ze strony dolnych dróg oddechowych, układu krążenia, oczu oraz skóry [1], a nawet grozić wstrząsem anafilaktycznym [5].

Cykl życia roztoczy obejmuje 6 stadiów rozwojowych: jajo, prelarwa, larwa, protonimfa, tritonimfa, postać dorosła. Przejście ze stadium do stadium zachodzi na drodze linienia. W optymalnych warunkach, czyli w temperaturze 22-25°C i wilgotności względnej 70-80%, rozwój od jaja do postaci dorosłej, kiedy to osiągają dojrzałość płciową, występuje już w ciągu miesiąca, dlatego tak ważne jest, aby preparat eliminujący je z otoczenia stosowany był właśnie raz w miesiącu [14]. Podczas swojego życia wytwarzają one około 1000 stałych cząstek odchodów kałowych [1]. Jedna kulka kałowa ma wielkość około 20 mikrometrów i zawiera 0,1 nanograma silnie alergizującego antygeny Der p 1 [15]. Każda cząsteczka odchodów jest otoczona enzymami proteolitycznymi, co jest ważne z punktu widzenia osoby z alergią [1], gdyż mogą one ułatwiać dostęp innym alergenom do organizmu poprzez zniszczenie bariery nabłonkowej.

HDM można nazwać mistrzami alergenności ze względu na fakt, iż wytwarzają niezrównany asortyment alergenów i adiuwantów powodujących reakcje immunologiczne [1]. Alergeny roztoczy mogą być zarówno białkami prostymi, jak i glikoproteinami o zróżnicowanej budowie [16]. Jak donosi Waldron i wsp., zastosowanie analizy proteomicznej i bioinformatycznej pozwoliło na odkrycie 12 530 białek i stwierdzenie ekspresji 4 002 białek w roztoczu *D. pteronyssinus* [17]. Natomiast aż 2,6% białek może wiązać się z IgE i wywoływać reakcję alergiczną [18]. Vidal-Quist i wsp. zbadali ekspresję genów kodujących białka będące alergenami roztoczy. Okazało się, że większe ilości alergenów zawierają roztocze w stadium nimfy niż postacie dorosłe. Co więcej, u samców występuje wyższa ekspresja genów kodujących alergeny, takie jak: Der p 1, Der p 2, Der p 4, Der p 10 niż u samic [19]. Baza alergenów www.allergen.org zawiera obecnie 32 opisane białka alergizujące *D. pteronyssinus*, 31 *D. farinae*, 14 alergenów *B. tropicalis* i 5 alergenów *Euroglyphus maynei*. Alergeny roztoczy nie są tylko i wyłącznie immunogenne, ale mają również swoje aktywności, takie jak: aktywność enzymatyczna, zdolność wiązania lipidów lub chitynaz. Grupy białek będące proteazami (grupa Der p 1) mogą torować drogę innym alergenom poprzez niszczenie barier nabłonkowych [1]. Aktywność białek grupy 3 związana jest z uwolnieniem jonów wapniowych i aktywacją receptorów aktywowanych proteazą 2 (PAR2) oraz PAR4 skutkując pobudzeniem komórek tucznych i uwolnieniem histaminy [20]. Grupa 5 jest chymotrypsyną, 6 - proteazą serynową, a grupa 9 - kolagenolityczną proteazą serynową. Grupa 10 to tropomiozyny, natomiast 11 - paramiozyny. Grupy 15, 18, 23 są chitynazami [2]. Alergen Der p 20 jest kinazą argininową. Funkcja biochemiczna Der p 21 jest niepoznana [20]. Co więcej, alergeny roztoczy mogą być wypełnione bakteryjnymi DNA, endotoksyną, chityną, które dodatkowo będą zwiększały odpowiedź immunologiczną, działając jako adiuwanty [1].

Wybrane metody profilaktyki antyroztozczowej

Poza immunoterapią i objawowym leczeniem chorób atopowych, w przypadku alergii na roztocze ważną rolę pełnią działania prewencyjne. Do takich metod należy stosowanie osłon barierowych na materace i poduszki, preparatów niszczących roztocze i ich alergeny [21].

Środki ochrony barierowej

Używanie pokrowców na materace i poduszki ma na celu zablokowanie przedostawania się roztoczy lub cząstek ich kału na powierzchnię materaca. Początkowo stosowano pokrowce plastikowe. To rozwiązanie było dobre pod warunkiem, że materac był suchy, a na nim znajdowała się zmywalna nakładka. Jednak stosowanie plastikowych pokrowców na poduszki okazało się problematyczne. Poduszka umieszczona w nieoddychającym pokrowcu zwiększała potliwość użytkownika, co zmniejszało komfort stosowania tej bariery. Przełom nastąpił w 2000 roku, kiedy wprowadzono na rynek nowe, drobnotkane tkaniny, o lepszych współczynnikach przepuszczalności powietrza i wilgoci, których wadą była jednak niska wytrzymałość mechaniczna [22]. Obecnie na rynku znajduje się wiele różnych pokrowców, które wykazują lepsze parametry przepuszczalności pary wodnej i powietrza. Przykładem są np. pokrowce ARGO Plus® wykonane z bariery poliestrowo-bawełnianej z mikroporowatą powłoką polimerową. Pokrowce te wymagają prania w temperaturze 40°C [13]. Natomiast HDM w temperaturze 45°C mogą przeżyć nawet 24 godziny, w 60°C mniej niż godzinę, z kolei w temperaturze 70-80°C jedynie 5 minut [14]. Przykładem innego produktu są pokrowce firmy ALLERGIKA® wytworzone z poliestrowych włókien mikrofibry. Jak zapewnia producent, produkt wykazuje odporność na pranie nawet w temperaturze 60°C. Natomiast średnica porów 1-5 mikrometrów zatrzymuje przechodzenie HDM i ich alergenów. Zalecana częstotliwość prania, według producenta to 1-2 razy do roku.

Do innych metod profilaktyki antyroztozczowej zaliczamy częste pranie pościeli i odzieży, stosowanie oczyszczaczy powietrza [21], usuwanie dywanów, mebli tapicerowanych, zasłon oraz innych siedlisk roztoczy. Istotne jest również zmniejszenie wilgotności powietrza i temperatury pomieszczeń [1, 21].

Środki roztoczebójcze i neutralizujące alergeny HDM

Inną wspomnianą wyżej metodą profilaktyki jest stosowanie środków roztoczebójczych lub środków neutralizujących alergeny roztoczy. Dotychczas najczęściej stosowanym związkiem w preparatach roztoczebójczych był benzoosan benzylu, chociaż na rynku pojawiają się nowe preparaty zawierające naturalne substancje czynne.

Benzoosan benzylu

Benzoosan benzylu to organiczny związek chemiczny, ester benzylowy kwasu benzooesowego o szerokim zastosowaniu. Wykorzystywany jest jako rozpuszczalnik dla substancji aromatycznych występujących w postaci stałej. Ze względu na niską lotność stosuje się go jako stabilizator w kompozycjach zapachowych [22]. Jest też popularnym dodatkiem do żywności. Kwas benzooesowy i jego

1
Tab.

Porównanie preparatów stosowanych w profilaktyce antyroztozczowej

	MiteStop	Allergoff	Alertex dywan areozol
Skład	Geraniol 0,05% (związek pochodzenia naturalnego) Woda, uwodorniony olej rycynowy, PEG-40, glikol kaprylowy, gliceryna, kwas p-anyżowy, wodorotlenek sodu, kwas cytrynowy	Benzoesan benzylu <2,5% Mirystynian izopropylu Kwas cytrynowy	Alkohol etylowy skażony 1-5% Benzoesan benzylu <1% Środki powierzchniowo czynne 5-10%
Działanie deklarowane przez producenta	Działanie roztozczobójcze	Neutralizacja alergenów kurzu domowego	Neutralizacja i usuwanie alergenów
Dawka substancji czynnej potrzebna do eliminacji roztozcy (wartość LD₅₀* [36])	0,28 µg/cm ² (wobec <i>D. pteronyssimus</i>) 0,26 µg/cm ² (wobec <i>D. farinae</i>)	9,58 µg/cm ² (wobec <i>D. pteronyssimus</i>) 10,03 µg/cm ² (wobec <i>D. farinae</i>)	9,58 µg/cm ² (wobec <i>D. pteronyssimus</i>) - dla benzoesanu benzylu 10,03 µg/cm ² (wobec <i>D. farinae</i>) - dla benzoesanu benzylu
Częstotliwość stosowania	Raz na miesiąc	Raz na miesiąc (potwierdzono badaniami) [30] (Raz na 6 miesięcy- informacja w ulotce [31])	Raz na 3 miesiące
Sposób aplikacji	Spryskać powierzchnię z odległości 30 cm i pozostawić do wyschnięcia. Następnie odkurzyć.	Spryskać powierzchnię z odległości 30 cm i wywietrzyć pomieszczenie. Pozostawić do całkowitego wyschnięcia. Odkurzyć po kilku dniach od zastosowania.	Rozpylić. Przy użyciu gąbki lub szczoteczki wetrzeć preparat, pozostawić do całkowitego wyschnięcia, odkurzyć
Deklarowana przez producentów powierzchnia, na którą wystarczy preparatu	Wystarcza na spryskanie 16 m ² Opakowanie 500 ml (atomizer)	Wystarczy na spryskanie powierzchni do 40 m ² Opakowanie 400 ml (Atomizer)	Brak danych Opakowanie 500 ml (atomizer oraz aerozol)
Toksyczność substancji czynnej	LD ₅₀ = 3600 - 4800 mg/kg, badanie <i>in vivo</i> na szczurach [34]	LD ₅₀ = 1600 - 2000 mg/kg u szczurów oraz królików (dla benzoesanu benzylu) [32]	LD ₅₀ = 1600 - 2000 mg/kg u szczurów oraz królików (dla benzoesanu benzylu) [32]

*LD₅₀ – od ang. nazwy Lethal Dose -jednorazowa dawka preparatu wywołująca po standardowym czasie (zwykle 24h, rzadziej 48h) śmierć 50% badanych organizmów

pochodne są również powszechnie stosowane jako dodatki do kosmetyków, pełniąc rolę rozpuszczalników substancji w nich zawartych czy też regulatora pH [23]. Badania wykazały obecność benzoesanu benzylu w 23% testowanych kosmetyków [24].

Pomimo powszechnego zastosowania nie jest to związek obojętny dla naszego organizmu. Poziom narażenia na tę substancję został określony na pozio-

mie 22 mg/kg mc/dobę [25]. W badaniach wskazuje się jego potencjalną aktywność estrogenną (badania prowadzono *in vitro* na liniach komórkowych raka piersi) [26].

Zatem otwarte do dyskusji pozostaje pytanie o bezpieczeństwo stosowanie benzoesanu benzylu na poduszki i pluszaki, biorąc pod uwagę, iż substancja ta ma najwyższy współczynnik migracji spośród wszystkich związków obję-

tych badaniem (współczynnik rozprzestrzeniania dla gazów i cieczy) [25] oraz bliskość dróg oddechowych, zwłaszcza dzieci z już często naruszonymi barierami ochronnymi układu oddechowego.

Od roku 1937 benzoesan benzylu stosowany jest w postaci 10-25% emulsji lub maści w leczeniu świerzbu [27]. Preparaty te stosowane u dzieci mogą wykazywać działanie drażniące, dlatego też zaleca się używanie niskich stężeń substancji lub nawet zmianę leczenia [28]. Stosowany na skórę wykazuje działanie drażniące, powoduje pieczenie, podrażnienie, nadwrażliwość [27]. Reakcje alergiczne ustępują po zaprzestaniu kontaktu.

Ze względu na wykazane działanie roztoczobójcze [29] oraz owadobójcze, jest on składnikiem preparatów stosowanych w zwalczaniu roztoczy kurzu domowego. W kwestii skuteczności związku oraz częstości stosowania środka niezbędnego do utrzymania działania niwelującego roztocze ze środowiska literatura jest niejednoznaczna. Benzoesan benzylu dostępny jest jako roztwór z dodatkiem alkoholi oraz środków powierzchniowo czynnych lub też jako preparat o przedłużonym uwalnianiu. W jednej z formułacji zastosowano innowacyjną technologię (Slow Release Technology), gdzie związek uwalniany jest stopniowo przez ścianki polimerowych mikrokapsulek. Według opinii producenta skuteczność preparatu utrzymuje się przez około 6 miesięcy, jednak w dostępnej na stronie internetowej procedurze badania klinicznego na jakie powołuje się producent, została zamieszczona informacja o potwierdzonej skuteczności po miesiącu stosowania [30-31]. Ponadto producent informuje, iż podczas prania następuje usuwanie preparatu z opryskanych powierzchni. W związku z tym, w celu dalszego utrzymania niskiego poziomu alergenów należy ponownie zastosować preparat [31].

Co prawda toksyczność benzoesu benzylu mieści się w zakresie 1600 - 2000 mg/kg u szczurów i królików [32], jednak wykazano, iż związek stosowany jako akarycyd może powodować biegunkę, wzrost perystaltyki i skurcz jelit, kolkę jelitową, zaparcia spastyczne, nadciśnienie, skurcz pęcherzyków nasiennych i skurcz oskrzeli [24]. Ocena genotoksyczności prowadzona z wykorzystaniem testu stożków wzrostu korzeni cebuli (*Allium cepa*) wykazała, iż benzoesan benzylu w dawkach 1-5% wykazuje działanie hamujące cykl komórkowy. Zauważono zmiany fizjologiczne, anatomiczne i biochemiczne rośliny, odnotowano wzrost uszkodzenia chromosomów [22].

Geraniol

Badania pokazują również negatywny wpływ akarycydów na środowisko, organizmy żywe oraz rosnącą oporność roztoczy wobec popularnych dotychczas stosowanych środków przeciwroztoczowych, o ile są nadmiernie używane [33]. Dlatego, coraz większą uwagę poświęca się środkom pochodzenia naturalnego, będących nową alternatywą dla poznanych już substancji syntetycznych. Obecnie w świecie widoczny jest trend poszukiwania związków aktywnych w naturze. To rośliny od zarania dziejów są źródłem nie tylko pożywienia, ale także leków czy kosmetyków. Społeczeństwo coraz chętniej powraca do korzeni. Substancje syntetyczne i skomplikowane kompozycje

zastępowane są tymi prostymi, pochodzącymi z natury. Tym bardziej, że związki naturalne wykazują wysoką skuteczność. Ich działanie potwierdzone jest wielowiekową tradycją stosowania w medycynie ludowej, generalnie uważane są za bezpieczne, nie powodują rozwoju oporności. Przykładem związku, który idealnie wpasowuje się w trend poszukiwania związków aktywnych pochodzenia naturalnego jest geraniol.

Geraniol to organiczny związek chemiczny z grupy nienasyconych alkoholi terpenowych. Jest głównym składnikiem olejku różanego, pelargoniowego i cytrynowego. Ma intensywny kwiatowo-cytrusowy zapach kojarzący się ze świeżością, dlatego stosuje się go w wielu kompozycjach zapachowych. Nie wykazuje objawów toksyczności (wartości LD_{50} wynoszą 3600-4800 mg/kg, badanie *in vivo* na szczurach). Według Amerykańskiej Agencji Żywności i Leków FDA zaliczany jest do substancji ogólnie uważanych za bezpieczne (GRAS – generally regarded as safe) [34]. Jego aktywność wykazana została w szeregu badań *in vitro* i *in vivo*. Warto wspomnieć chociażby działanie cytotoksyczne, przeciwzapalne, hepato- i kardioprotekcyjne, neuroochronne [35]. Na uwagę zasługuje silne działanie przeciwdrobnoustrojowe. Geraniol jest bardzo skutecznym środkiem odstrasającym komary czy kleszcze, znacznie silniejszym niż popularnie stosowane fumiganty, przy tym bezpiecznym i nie wykazującym rozwoju tolerancji na produkt. Badania ostatnich lat wykazały także przeciwroztoczowe działanie tego naturalnego związku [36]. Jeon i współpracownicy udowodnili bardzo niskie wartości LD_{50} geraniolu (jednorazowa dawka preparatu wywołująca śmierć 50% badanych organizmów) w kierunku *D. farinae* oraz *D. pteronyssinus*. Aktywność porównano ze znanymi, popularnymi syntetycznymi związkami stosowanymi w walce z roztoczymi - benzoesanem benzylu i N, N-dietylotoluamid (DEET), dla których wartości te były nawet 35-krotnie wyższe.

Podsumowanie

Alergia na HDM, ze względu na swoją wielosezoność i rozpowszechnienie stanowi poważne wyzwanie dla diagnostyki oraz terapii. Skuteczne unikanie ekspozycji na alergeny roztoczy nie jest możliwe, stąd znaczącą rolę w poprawie komfortu życia pacjentów z HDM mają środki ochrony barierowej oraz preparaty roztoczobójcze. Popularnym środkiem w profilaktyce antyroztozowej był dotychczas syntetyczny związek benzoesan benzylu. Jego stosowanie nie jest jednak obojętne dla zdrowia człowieka, co dowodzą dane przytoczone w tabeli nr 1. W ostatnim czasie na rynku pojawiły się nowe preparaty, które zawierają naturalne substancje czynne. Nowością jest stosowanie geraniolu, który według badań jest związkiem o silnym działaniu roztoczobójczym i niskiej toksyczności. Porównanie preparatów zawierających w składzie syntetyczne i naturalne substancje czynne dowodzi znaczącej roli zwłaszcza tych drugich. Biorąc pod uwagę dostępne wyniki badań, można stwierdzić, że środki z geranielem mogą stanowić skuteczną pomoc dla pacjentów z alergią na HDM i wsparcie dla tradycyjnych metod terapeutycznych. ■

Prace nadesłano
10.03.2022
Zaakceptowano do
druku 22.03.2022

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. n. farm.
Krzyszyna Skalicka-Woźniak
Zakład Chemii Produktów
Pochodzenia Naturalnego,
Katedra Farmakognozji i Botaniki
Farmaceutycznej, Uniwersytet
Medyczny w Lublinie