

A KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV LÉGÚTI BETEGSÉG (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – COPD) DIAGNOSZTIKÁJA ÉS KEZELÉSE

• Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium •

2008

1. BEVEZETÉS

1.1. A SZAKMAI IRÁNYELV ELKÉSZÍTÉSÉNEK INDOKA, ELŐZMÉNYEK

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (a továbbiakban COPD) a krónikus betegségek körében kiemelkedő jelentőségű: előfordulása tömeges, az általa okozott mortalitás magas, az évtizedeken át folyó kezelés drága.

Az 1994-ben közzölt Lung Health Study (6000 beteg 5 éven át tartó megfigyelése) fordulópont a COPD szemléletében, amelynek következményeként a World Health Organisation (WHO) és a National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI-USA) szakértői 2001 áprilisában közzétették a COPD diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos irányelveiket (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) (1).

A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium hasonló irányelvei már 2000-ben megjelentek, és számos lényeges ponton eltértek az előbbi, nemzetközi ajánlástól (2). A GOLD új, 2003-ban közzétett szövege azonban már példaként szolgált a „nemzeti” COPD diagnosztikus és terápiás protokollok szerkesztésénél (3). A legutóbb, 2004-ben közzölt magyar diagnosztikus és terápiás ajánlás a 2003. november 21–22-én, Budapesten megrendezett COPD-konzensuskonferencia megállapításain alapult, és a GOLD (2003) szövegének figyelembevételével jelent meg (4).

A jelen irányelv is a GOLD (GOLD 2006) ajánlásai, valamint a hazai diagnosztikus és kezelési hagyományok alapján megújított szöveg (5).

Az alább következő diagnosztikus és terápiás ajánlások különböző erejű bizonyítékokon alapulnak, amelyeket – az állítás, ill. javaslat végén, zárójelben – A, B, C, D betűkkel jelölünk.

A bizonyítékok forrásai a következők:

- A** – Magas esetszámú randomizált és ellenőrzött vizsgálatok.
- B** – Az előbbinél kisebb betegszámon alapuló randomizált és ellenőrzött vizsgálatok (az adatok post hoc, alcsoportelemzésen vagy metaanalízisen alapuló) eredményei.
- C** – Nem randomizált, nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokon/megfigyeléseken alapuló eredmények.
- D** – Szakértő testület egyeztetett véleménye.

1.2. A SZAKMAI IRÁNYELV CÉLJA, ÉRVÉNYESSÉGI TERÜLETE

A jelen irányelv a tüdőgyógyászati szakellátás, alapellátás és sürgősségi betegellátás számára szerkesztett részletes diagnosztikus és kezelési útmutatás.

COPD

2. A KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉG (CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – COPD) DEFINÍCIÓJA, EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS KÓRTANA

2.1. A KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉG (COPD) DEFINÍCIÓJA

A COPD megelőzhető és kezelhető betegség több extrapulmonalis következménnyel, amelyek a tüdőbetegség súlyosságát befolyásolják.

A COPD-t lassan és fokozatosan súlyosbodó funkciózavar (emelkedő bronchialis áramlási ellenállás) jellemzi, amely túlnyomóan irreverzibilis, de hörgőtágítók vagy más kezelés hatására mérséklődhet az obstrukció. A légúti áramlási ellenállás-fokozódás a tüdő, szövetkárosító gázok és részecskék inhalációjának hatására kialakuló, krónikus gyulladásos reakciójának a következménye (5).

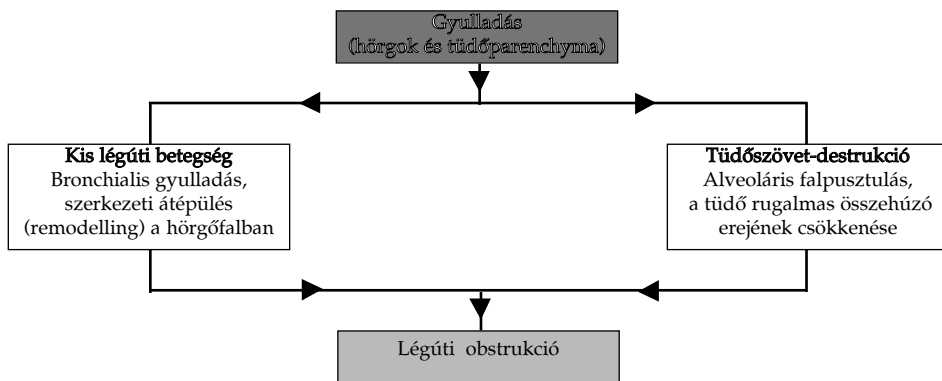
Világszerte a dohányzás a legfontosabb kockázati tényező a betegség kialakulásában, de a fejlődő világ számos országában a fa (vagy más, a biomassza körébe tartozó anyagok) égetése jelentőségében felülmúlja a dohányzását.

A krónikus obstruktív bronchitis vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legkevesebb három hónapon át fennálló produktív köhögés, amely nem szív- (pl. balkamra-elégtelenség) vagy más tüdőbetegség (tüdődaganat, hörgőtágulat stb.) következménye.

Hiperszekréció, azaz éveken át fennálló produktív köhögés légúti funkciózavar nélkül is előfordulhat (egyszerű krónikus bronchitis). A nyákmirigy-hyperplasia ugyanis főként a centrális hörgők falában alakul ki, míg az obstrukció helye elsősorban a periferikus, ún. kis légutak területe. Az egyszerű krónikus bronchitis nem kezelendő ugyan, de a későbbi bronchialis obstrukció kialakulása szempontjából, a szakértők egy része, magas kockázatú csoportnak tartja.

Az emphysemát a terminális bronchiolustól distalisan elhelyezkedő légterek túltágulása és faluk pusztulása (bullózus parenchymadegeneráció) jellemzi, és mindez nem tüdőfibrosis kísérő jelensége. A légúti obstrukció két összetevője tehát a perifériás („kis légúti”) hörgőszűkület és a légutak támasztó környezetének pusztulása, az emphysemás szövetdestrukció. Ez utóbbi jellegzetes, ún. aszimmetrikus obstrukciót okoz: az erőltetett kilégzési áramlási sebesség sokkal alacsonyabb a belégzési áramlásnál (2.1. ábra).

2.1. ÁBRA A BRONCHIALIS OBSTRUKCIÓ ÖSSZETEVŐI KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉGBEN (COPD)



A krónikus obstruktív bronchitis és emphysema kórfejlődése eltérő ugyan, de általában egymáshoz társulnak, és egy adott betegnél a bronchitises vagy emphysemás elem dominanciája megállapítható.

A COPD leggyakrabban évtizedeken át dohányzó, középkorú személyeket érint, így ők más, a dohányzással és az öregedéssel összefüggő társbetegségek tüneteit is mutatják (6). A COPD önmagában is számos extrapulmonalis következménnyel jár: pl. súlycsökkenéssel, vázizom-diszfunkcióval, de a COPD-csoportban a myocardialis infarktus, angina, osteoporosis, csonttörések, mély légúti fertőzések, depresszió, glaukóma, diabetes, anémia kialakulása is.

2.1.1. A COPD súlyossági beosztása a spirometriás mérés alapján

A spirometriás mérés meghatározó jelentőségű a COPD okozta légúti funkciózavar súlyosságának meghatározásában. A 2.2. ábrán látható, hogy a légúti obstrukció fennállásának diagnózisa a $FEV_1/FVC < 0,70$ hányadoson, míg az obstrukció súlyossága a referencia FEV_1 -értéktől való eltérésen alapul. A rögzített FEV_1/FVC hányados alkalmazását több kritika érte (pl. időskorban így hamisan kóros funkciócsökkenést, enyhe COPD-t diagnosztizálhatunk, míg fiatal csoportoknál gyakoriak a „fals-negatív” eredmények, ezért a kóros és egészséges eredmény elkülönítését több szakértő a referenciaérték alsó határvonalához hasonlított FEV_1 -értékre alapozná). A ma elfogadott álláspont szerint, nagy csoportokon végzett mérések alapján, a rögzített, 0,70 alatti FEV_1/FVC hányados nagy

biztonsággal különíti el az obstruktív beteget az egészségestől (7).

A spirometriás mérést hörgtágító inhalációja (leggyakrabban 400 µg salbutamol) után kell értékelni, hogy a légúti funkció variabilitása a legkisebb, az irreverzibilis obstrukció biztonsággal megállapítható legyen.

A korábbi irányelvekkel ellentétben a különböző hörgtágítókkal vagy kortikoszteroidokkal végzett reverzibilitási próbát nem javasolják sem a COPD/asthma bronchiale elkülönítésére, sem a tartós farmakoterapiás hatások becslésére.

Az a gyakran hangoztatott megállapítás, hogy a krónikusan dohányzók csupán 15–20%-ánál alakul ki progresszív tüdőfunkció-vesztést okozó COPD, félrevezető (8). A dohányfüst-expozíció különböző szintjein jóval nagyobb arányban alakul ki kóros funkciócsökkenés, mint azt a Fletcher–Peto-diagram alapján feltételeznénk. A tüdőfunkció-vesztés „egyéni útjai” igen eltérőek, és végül a betegek többsége cardiovascularis betegségek, hörgőrák, a súlyos COPD eseteiben légzési elégtelenség következtében hal meg (9).

I. súlyossági csoport: enyhe COPD ($FEV_1/FVC < 0,70$: $FEV_1 >$ a referenciaérték 80%-a) – krónikus köhögés és köpetürítés kísérheti, de nem mindig.

II. súlyossági csoport: közepesen súlyos COPD ($FEV_1/FVC < 0,70$: $50\% \leq FEV_1 < 80\%$) – a fizikai terhelés közben fellépő légszomj jellemző tünet, míg köhögés és köpetürítés nem mindig jelentkezik ebben a súlyossági

2.2. ÁBRA A COPD I–IV. SÚLYOSSÁGI BEOSZTÁSA A HÖRGTÁGÍTÓ INHALÁCIÓJA UTÁN MÉRT FEV_1 -ÉRTÉK ALAPJÁN (GOLD, 2006)

$FEV_1 \geq 80\%$	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$	$FEV_1 < 30\%$, vagy $FEV_1 < 50\%$
tünetmentes	vagy	panaszos	+ krónikus légzési vagy jobbívfél-elégtelenség
Igazolható légúti obstrukció ($FEV_1/FVC < 70\%$)			
I. enyhe	II. közepesúlyos	III. súlyos	IV. nagyon súlyos



COPD

csoportban (általában az „effort dyspnoe” vagy az első exacerbatio miatt keresi a beteg az orvos segítségét).

III. súlyossági csoport: súlyos COPD ($FEV_1/FVC < 0,70$: $30\% \leq FEV_1 < 50\%$) – a fizikai terhelhetőség további csökkenése, ismétlődő exacerbatiók, romló életminőség.

IV. súlyossági csoport: nagyon súlyos COPD ($FEV_1/FVC < 0,70$: $FEV_1 < 30\%$ vagy a $FEV_1 < 50\%$ ugyan, de a beteg krónikus légzési elégtelenség, cor pulmonale tüneteit mutatja) – a krónikus légzési elégtelenség tehát minősíti a COPD súlyosságát, a légúti funkciócsökkenéstől függetlenül is. A légzési elégtelenség definíciója: $PaO_2 < 8,0$ kPa (60 Hgmm) +/- $PaCO_2 > 6,7$ kPa (50 Hgmm).

2.1.2. COPD és asthma bronchiale

Az asthma bronchiale – definíciójának megfelelően – reverzibilis légúti obstrukciót jelent, és az asztmás gyulladás jellege is más, mint a bronchialis inflammatio COPD esetén (2.3. ábra).

Olyan betegek esetében, akiknél a légúti funkciózavar megszüntethető, elvethető a COPD diagnózisa. Ugyanakkor a krónikus

asztmás betegek egy részénél a légúti funkciózavar reverzibilitása – a COPD-hez hasonlóan – csupán részleges, ezért a COPD/asthma elkülönítése nehéz. Az obstruktív bronchitis-emphysema (COPD) tünetegyüttes időszakosan asztmás jellemzőket mutathat (vagy a COPD asthma bronchialehoz társulhat).

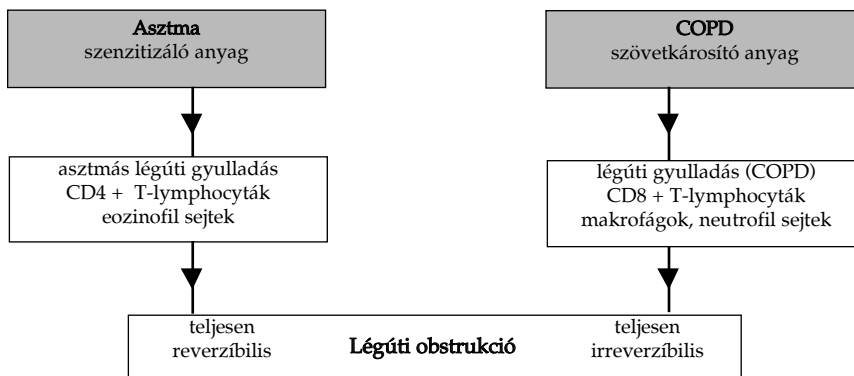
2.2. A COPD PREVALENCIÁJA, MORTALITÁSA, A BETEGSÉG TÁRSADALMI KÖLTSÉGEI

A COPD prevalenciájára vonatkozó adatok, a betegség diagnosztikus kritériumainak, a légúti funkciómérés módszereinek eltérései miatt nagy szórást mutatnak.

Az eddig közölt, igényes módszerekkel nyert adatok alapján megállapítható, hogy a COPD a felnőtt lakosság 4–7%-át érinti a fejlett ipari országokban.

A PLATINO vizsgálat azonban (Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease), az ATS iránymutatását követő spirometriai mérések alapján, Dél-Amerika 5 nagyvárosában, a 60 évnél idősebb lakosság körében 18,4–32,1% között találta a betegség előfordulását (11). Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek, de a becsült betegszám

2.3. ÁBRA



400–500 000 lehet (a tüdőgondozókban 2007-ben nyilvántartott 109 999 betegszám 4–5-szöröse). A hazai nyilvántartás főként a súlyos, rendszeresen kórházi kezelést igénylő eseteket tartalmazza, míg az enyhébb, a megelőző, ill. hörgőtágító terápia szempontjából ígéretesebb többség ismeretlen, azaz nem kezelt és gondozott beteg (12).

A COPD a halálokok rangsorában jelenleg világszerte a 4–6. helyen áll (az USA-ban a 45 évnél idősebbek csoportjában a 4. vezető halálokok). 2020-ra várhatóan a COPD a 3. leggyakoribb halálokká válik a világon (13).

A leggyakrabban halált okozó betegségek közül a COPD mortalitása nő az Egyesült Államokban, miközben például a cardiovascularis betegségek okozta halálozás csökken (ugyanitt 1970 és 2000 között a nők COPD következtében regisztrált halálozása folyamatosan nőtt). Európában a COPD mortalitása több országban csökken (egy 2000-ben közzétett WHO-statisztika szerint a 35–74 éves férfiak COPD miatti halálozási statisztikájában 78‰-kel Magyarország az első, a nők csoportjában a 8–10. helyen áll, a tavalyi KSH-nyilvántartás-a szerint a COPD mortalitása Magyarországon 45‰, amely az Európai Közösség mortalitásadataival összehasonlítható érték) (12, 15, 16).

A COPD kezelése drága: kb. az asthma bronchiale terápiajának 2,5-szerese, ugyanakkor a jelenlegi farmakoterápiás lehetőségek hatásfoka gyenge, így ebben a betegcsoportban a megelőzés különösen kiemelkedő fontosságú.

A fejlett országokban a COPD exacerbatióinak kezelése jelenti a legnagyobb költséget. Az Európai Unióban a légzőszervi betegségek közvetlen költségei az egészségügyi összkiadás 6%-át emésztik fel, ezen belül a források 56% a COPD ellátásával kapcsolatos, túlnyomóan kórházi költség. Ennek csökkentését számos országban úgy próbálják elérni, hogy az ápolást, oxigénkezelést, légzésrehabilitációt és még a gépi légzéstámogatást is a beteg otthonában szervezik meg (17).

2.3. A COPD KÓRTANA

2.3.1. Kockázati tényezők

A COPD poligenetikus betegség, de a genetikus predispozíció részleteit alig ismerjük. A súlyos, örökletes α 1-antitripszinhiánnyal járó betegség kivétel. Az enzimhiány recesszíven öröklődik, korai, panlobularis emphysemát okoz, dohányzó/nemdohányzó, főként észak-európai eredetű betegeknek. A tüdőfunkció-csökkenés, betegenként azonos mértékű enzimhiány esetén is, igen eltérő lehet, amely a környezeti tényezők jelentőségére utal (18). A COPD kialakulásának öröklődő kockázatát dohányzó ikerpárok vizsgálatával is bizonyították. Újabb asszociációs vizsgálatokkal (TGF- β 1, TNF- α stb.) a COPD kialakulásában jelentős génvariáns egyelőre nem sikerült azonosítani (19).

A dohányfüst messze a legfontosabb kockázati tényező a COPD kialakulásában: a tartósan dohányzók légúti tünetei, funkcionális eltérései (az évi FEV₁-vesztés sebessége) egyértelműen súlyosabbak, mint a nem dohányzó kontrollcsoporté (20). A dohányzás kezdete (életkor), a dohányzás intenzitása (cigaretta/csomag/év) prognosztikus jelentőségűek a kialakuló COPD súlyosságának szempontjából (meghatározzák a mortalitást is) (21).

Foglalkozási inhalációs károsító anyagok játszanak szerepet a COPD eseteinek 10–20%-ában.

A világon kb. 3 milliárd ember főz/fűt fa (vagy a biomassa más változatai) és szén égetésével. Ázsiában, Afrikában és a Közel-Keleten. Az előbbi, lakóterén belüli inhalációs ártalom fontos tényező a COPD kialakulásában (Kelet-Ázsiában a dohányzás is rendkívül intenzív) (22, 23).

A fejlett ipari országokban a COPD prevalenciája megközelítően azonos a nemek között (24).

COPD

Az alacsony szociális/gazdasági státus a COPD kialakulásának magas kockázatát jelenti. Egyelőre nem tudjuk, hogy ez a lakóterén kívüli/belüli inhalációs szennyezés, esetleg a légúti infekciók gyakoriságában vagy a táplálkozás minőségében jelentkező különbségekből adódik (25).

2.3.2. Patogenezis

A dohányfüst és más belégzett károsító anyagok a légutak és tüdőszövet gyulladásos reakcióját okozzák. A COPD esetében a gyulladásos válasz fokozott, amely a tüdőparenchyma pusztulását (emphysema) és a normális helyreállító (gyógyulási) funkció gátlásával, kis légúti fibrosist, következményes bronchialis szűkületet okoz. Mindennek következménye progresszív légúti obstrukció, dinamikus hiperinfláció („air trapping”), kezdetben csak fizikai terhelés alatt, később nyugalomban is fellépő dyspnoe.

A 2.4. ábrán a jellegzetes gyulladásos változások láthatók a légzőrendszer különböző területein. A gyulladásos mediátorok széles

köre toboroz különböző gyulladásos sejteket a keringésből, amelyek proinflammatorikus citokinek forrásai. Az egyre fokozódó gyulladás következménye végül, növekedési faktorok közreműködésével, szerkezeti átépülés (remodelling). A gyulladásos és szerkezeti eltérések annál kifejezettebbek, minél inkább előrehaladott a betegség. A progrediáló gyulladást és szöveti destruktíót, hosszabb dohányfüst-expozíció után (ezt >15 csomag/évre becsülik) a dohányzás megszakítása sem mérsékeli.

A COPD-t tehát a normális gyulladásos válasz kóros fokozódása jellemzi. A kórosan reagáló személyeket nevezte 1977-ben C. Fletcher és R. Peto „dohányfüstre érzékenyek” (susceptible to smoke) (25). A fokozott gyulladásos reakció okát ma sem ismerjük. Feltételezhetően genetikus predispozíció különíti el a krónikus dohányzók csoportján belül a súlyos COPD jelöltjeit (15–20%). Nemdohányzók körében is kialakulhat COPD (a betegek ≈5–10%-a), ennek okát sem ismerjük (26).

2.4. ÁBRA A JELLEMZO PATOLÓGIAI ELTÉRÉSEK KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDOBETEGSÉGBEN (COPD)

Proximális légutak (trachea, 2 mm-nél nagyobb belső átmérőjű hörgők)

Gyulladásos sejtek: makrofágok ↑, CD8+ (citotoxikus) T-lymphocyták ↑, kevés neutrofil és eozinofil sejt

Szerkezeti változások: kehelysejtek ↑, megnagyobbodott mirigyek a submucosában (fokozott nyáktermelés), az epithelium laphámsejtes metaplasziája

Periferikus légutak (2 mm-nél kisebb belső átmérőjű hörgők)

Gyulladásos sejtek: makrofágok ↑, T-lymphocyták (CD8+>CD4+) ↑, B-lymphocyták ↑, limfoid folliculusok, fibroblastok ↑, kevés neutrofil és eozinofil sejt

Szerkezeti változások: a hörgőfal megvastagodása, peribronchialis fibrosis, intraluminaris gyulladásos exsudatum, légúti szűkület (obstruktív bronchiolitis) (a kórosan fokozott gyulladásos reakció és az exsudatum mennyisége a COPD súlyosságával korrelál)

Tüdőszövet (respiratorikus bronchiolusok és alveolusok)

Gyulladásos sejtek: makrofágok ↑, CD+ T-lymphocyták ↑

Szerkezeti változások: alveoláris falpusztulás, az epithelialis és endothelialis sejtek apoptosisa

- centrilobularis emphysema: a respiratorikus bronchiolusok tágulata és destruktója (a dohányzókra jellemző emphysema-fenotípus)
- panacinaris emphysema: az alveoláris zsákok és respiratorikus bronchiolusok destruktója (az α1-antitripszin-hiányra jellemző emphysema)

A pulmonalis érrendszer

Gyulladásos sejtek: makrofágok ↑, T-lymphocyták ↑

Szerkezeti változások: az intima megvastagodása, endothelialis sejt-működészavar, simaizomzat ↑ → pulmonalis hipertenzió

A kórosan fokozott gyulladásos reakciót tovább súlyosbítja az oxidatív stressz és a proteáz-antiproteáz egyensúly zavara COPD esetén.

Az oxidatív stressz biomarkerei (hidrogén-peroxid, isoprostan) kórosan magas koncentrációban mutathatók ki a kilégtett levegőben, az indukált köpetben és perifériás vérben is COPD esetén (szintjük tovább emelkedik a betegség akut exacerbatióiban). A cigarettafüst aktivált makrofágokból, neutrofil sejtekből oxidánsok kiválasztását indukálja (27). Az oxidatív stressz következményei a tüdőben: gyulladásos gének aktivációja, antiproteázok inaktíválása, a plazmaexsudatio és a bronchialis nyákelválasztás fokozása. Az oxidatív stressz magyarázza a hiszton-deacetiláz-aktivitás csökkenését a COPD-betegek tüdőszövetében (és dohányzó asztmásokéban is), és ez magyarázhatja a kortikoszteroidok mérsékelt gyulladáscsökkentő hatását az előbbi betegcsoportokban (28).

Bizonyított, hogy a kötőszövetet lebontó proteázok és az ezt gátló antiproteázok közötti egyensúly megbomlott COPD esetén. Számos, inflammációs és epithelialis sejtől származó proteáz szintje emelkedett (2.5. ábra). Az elasztin a kötőszövet fontos szerkezeti eleme, amelynek proteáz mediálta destrukciója eredményezi az irreverzibilis emphysemás parenchymadegenerációt (29).

Az asthma bronchiale és COPD a légutak krónikus gyulladásos betegségei, de a

gyulladásos sejtek, mediátorok, valamint a tünetek és a terápiás lehetőségek tekintetében jelentősen különböznek. A súlyos, részben irreverzibilis légúti obstrukciót mutató asztmás és a COPD-s légúti gyulladás hasonló (30) (2.6. ábra).

A COPD súlyos formáiban gázcsereszavar alakul ki: a domináló emphysemát progrediáló PaO₂-csökkenés jellemzi („parciális légzési elégtelenség”), míg a kis légúti obstrukció és emphysema kevert klinikai formáit a diffúziós felület csökkenése, ventilációs/perfúziós (V_A/Q) egyensúlyzavar, légzőizom-kifáradás okozta hypoxaemia és hypercapnia („globális légzési elégtelenség”) jellemzi.

A COPD körfejlődésének végstádiumában alakul ki enyhe, mérsékelt súlyos pulmonalis hipertenzió, amelynek háttere a kis arteriolák, hypoxaemia okozta constrictiója, vascularis remodelling (intimahyperplasia, később simaizom hipertrófia/hyperplasia) és a pulmonalis érkeresztmetszet csökkenése (főként emphysemában) (31).

A COPD akut exacerbatióit a gyulladás intenzitásának fokozódása jellemzi: a köpetben és hörgőfalban nő az neutrofil (ritkábban az eozinofil) sejtek száma, emelkedik a TNF- α , LTB₄, IL-8, valamint az oxidatív stressz biomarkereinek koncentrációja (32). Mindennek következménye a légúti obstrukció, a dinamikus hiperinfláció, a hypoxaemia és a következményes dyspnoe súlyosbodása.

2.5. ÁBRA PROTEÁZOK ÉS ANTIPROTEÁZOK KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉGBEN (COPD)

Fokozott proteázhatás	Csökcent proteázhatás
<i>Szerin-proteázok</i>	
neutrofil elasztáz katepszin G proteináz 3	α 1-antitripszin α 1-antikimotripszin szekretoros leukoproteináz-inhibitor Elafin
<i>Cisztein-proteinázok</i>	
katepszin B, K, L, S	cisztatinok
<i>Mátrix metalloproteinázok (MMP-k)</i>	
MMP-8, MMP-9, MMP-12	az MMP-1-4 szöveti inhibitorai

COPD

**2.6. ÁBRA ÁSTHMA BRONCHIALE ÉS KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV Tüdőbetegség (COPD):
HASONLÓSÁGOK ÉS KÜLÖNBΣÉGEK (29, 30)**

	COPD	Asthma bronchiale	Súlyos asztma
Sejtek	neutrofilek ++, makrofágok +++, CD8+ sejtek	eozinofilek ++, makrofágok +, CD4 sejtek (Th2)	neutrofilek +, makrofágok ++, CD4+ sejtek (Th2), CD8+ sejtek
Fő mediátorok	IL-8 , TNFa, IL-1β, IL-6 NO +	eotaxin IL-4, IL-5, IL-13, NO +++	IL-8, IL-5, IL-13, NO ++
A gyulladás helye	perifériás légutak , parenchyma, tüdőerek	főleg a nagy légutak	főként a perifériás légutak
Következmények	hámsejtes metaplasia, nyák pangás, kis légúti fibrosis, parenchyma- pusztulás, vascularis remodelling	„főrekeny” epithelium, a bazális membrán megvastagodása	részlegesen reverzibilis légúti obstrukció, a bazális membrán megvastagodása
Terápiás válasz	kis funkcionális javulás hörgőtágító hatására, gyenge szteroidhatás	kifejezett hörgőtágító és kortikoszteroidhatás	csökkent hörgőtágító és kortikoszteroidhatás

IRODALOM

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA. 1994;272:1497–1505.
2. A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollegium ajánlása. Medicina Thoracalis. 2000;53:1–11.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2003. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2003 (www.goldcopd.com).
4. COPD Konszenzus Konferencia. Program és előadások. Sofitel Atrium Hotel, Budapest, 2003. november 21–22. (Kézirat.)
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2006. MCR Vision Inc.
6. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005;128(4):2099–107.
7. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316–25.
8. Rennard S, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. Lancet. 2006;367:1216–9.
9. Mannino DM, Doherty DE, Buist SA: Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Respir Med. 2006;100(1):115–22.
10. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. Eur Respir J. 2004;24(5):822–33.
11. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet. 2005;366(9500):1875–81.
12. A pulmonológiai intézmények 2007. évi epidemiológiai és működési adatai. Az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet kiadása, 2008.
13. Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. Science. 1996;274:730–733.
14. Jemal A, Ward E, Hao Y et al. Trend sin the leading causes of death in the United States, 1970–2002. JAMA. 2005;294(10):1255–9.
15. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006;27(1):188–207.
16. World Health Organization. World Health Report. Geneve, 2000.
17. Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. Eur Respir J. 1994;7:1721–6.
18. Stoller JK, Aboussan LS: Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet. 2005;365(9478):2225–36.
19. Wu L, Chau J, Young RP et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2004;59(2):126–9.
20. US Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington DC, US Department of Health and Human Services, 1984.
21. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. Lancet. 1997;350(9078):630–3.
22. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. Lancet. 2005;366(9480):104–6.
23. Boman C, Forsberg B, Sandström T. Shedding new light on wood smoke: a risk factor for respiratory health. Eur Respir J. 2006;27(3):446–7.
24. National Heart, Lung and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, 2004. <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.
25. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. BMJ. 1977;1:1645–1648.
26. Birring SS, Brightling CE, Bradding P et al. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(8):1078–83.
27. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur J Pharmacol. 2001;429(1–3):195–207.



28. Ito K, Ito M, Elliot WM et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(19):1967–76.
29. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56(4):515–48.
30. Thompson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24(5):822–33.
31. Barbera JA, Peinado VI, Santos S: Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(5):892–905.
32. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax.* 2005;60(4):420–8.

3. TŰNETTAN, DIAGNOSZTIKA

A COPD diagnóza minden olyan esetben fel kell merüljön, amikor a betegnek légszomja van, krónikusan köhög (ez produktív vagy nem produktív köhögés egyaránt lehet) és/vagy dohányfüst-expozíció, munkahelyi inhalációs ártalom szerepel a kórelőzményben. A gyanú spirometriás méréssel bizonyítható: a hörgőtágító aeroszol inhalációja után mért $FEV_1/FVC < 0,70$ és a FEV_1 -nek a referenciaérték 80%-ánál alacsonyabb nagysága „nem teljesen reverzibilis” légúti obstrukciót jelent (3.1. ábra).

3.1. KÓRELŐZMÉNY

A dohányzás kezdete, mértéke (az esetleges leszokási kísérletek), a környezeti, munkahelyi kockázati tényezők, a köhögés gyakorisága, jellege, „sípoló” vagy ziháló légzési hang, az akut légúti betegségek gyakorisága, természete, a nehézlégzés súlyossága mind fontos adatok. A COPD tünetei a felnőttkorban jelentkeznek, a betegek többsége elmondja, hogy az őszi/téli meghűlések alkalmával a kínzó fulladás fokozódik. Ezek az exacerbatiók, valamint a mérsékelt fizikai

terhelés közben fellépő légszomj, amely gyakran a COPD első tünete, már a légzési tartalék (FEV_1) 40–50%-ának elvesztését jelentheti. Főként a COPD dominálónan emphysemás típusaiban alakulhat ki jelentős légúti funkciózavar anélkül, hogy a képet krónikus köhögés és köpetürítés kísérel.

3.2. TŰNETEK

A betegség két jellegzetes fenotípusa, a dominálónan emphysemás és a bronchitises forma jól elkülöníthető típusok (3.2. ábra). Kétségtelen, hogy a konkrét klinikai esetek többsége „kevert forma”, nem sorolhatók egyértelműen az emphysemás (pirosan szuszogó – „pink puffer”) vagy bronchitises (kéken fulladó – „blue bloater”) csoportokba (1, 2). Mégis, az előbbi megkülönböztetés segít kivizsgálási irányok és terápiás célok meghatározásában.

A mellkas megtekintése a tüdő hiperinflációjának számos jelét mutathatja: a súlyos emphysemát a mellkas túltágulása (hordómellkas), alacsony rekeszállás, halk légzési és szívhangok, az inspiratorikus segédizmok aktivitása, belégzés közben az alsó bordaközök behúzódása, az ajkak szűkítő hatású csücsöritése expiriumban („ajakfékes légzés”, auto-PEEP hatás) jellemzi (3). A nyugalmi légzési frekvencia gyakran >20 /perc.

Hallgatózással gyakran gyengült légzési hangot hallunk, de ennek diagnosztikus értéke csekély. A légúti obstrukció viszont valószínűsíthető, amikor hallgatózással sípoló légzési hangot hallunk vagy az erőltetett kilégzés hossza ≥ 6 s.

3.1. ÁBRA A COPD FENNÁLLÁSÁRA UTALÓ FŐ TŰNETEK

Dohányzó vagy szennyezett levegőben dolgozó, 40 évesnél idősebb személyek körében az alábbi tünetek jelentkezése COPD fennállására utal, a gyanú spirometriás méréssel bizonyítható

- dyspnoe, amely progresszív, fizikai terhelés alatt fokozódik, és perzisztáló (naponta jelentkezik „légszomj”, „nehézlégzés”, „fulladás”)
- krónikus köhögés (amely nem mindig produktív, és intermittáló is lehet)
- krónikus köpetürítés



COPD

3.2. ÁBRA A KRÓNIKUS OBSTRUKTIV TüdőBETEGSÉG (COPD) KÉT Fő FENOTÍPUSÁNAK TüNETEI

	Krónikus obstruktív bronchitis	Emfizéma
Megjelenés	testes	vékony
A panaszok kezdete (év)	40–50	50–75
Első tünet	köhögés	effort dyspnoe
Cianózis	kifejezett	alig/nincs
Köpet	bőséges, purulens	kevés/nincs
Légúti infekciók	gyakoriak	ritkák
Cor pulmonale	általános	csak exacerbációk alatt ill. terminálisan

A dyspnoe, a légszomj vagy a légzési diszkomfort nehezen meghatározható tünet, mivel számos kórtani, pszichológiai, szociális és környezeti tényező hatására alakul ki betegként igen eltérő formában. A COPD-beteg kezdetben csak a szokatlan nagy erőfeszítést észleli, pl. lépcsőn járáskor, majd, a betegség súlyosbodásakor, tapasztalja, hogy lassabban mozog, mint hasonló életkorú társai, végül már az öltözködést, mosakodást, evést is akadályozza a fulladás. A dyspnoe súlyosságát egyszerű kérdőívekkel lehet értékelni (ezek általában a British Medical Research Council kérdőívének [4] változatai, lásd 7. fejezet). Krónikus obstruktív tüdőbetegségben a légszomj oka összetett: egyszerre jelentkezik a légzőizomzat fokozott terhelése és gyengesége, gázcsere zavar (hypoxia és hypercapnia), valamint dinamikus légúti kompresszió. Míg a hiperinfláció mértéke szorosan, a FEV₁-csökkenés igen gyengén korrelál a dyspnoe intenzitásával COPD esetén (5, 6).

3.3. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

a) Mellkasröntgen: a röntgeneltérések a betegség késői tünetei, csak súlyos emphysema esetén diagnosztikus értékűek, ill. a peribronchialis infiltrátumok, a tág pulmonalis érrajzolat utalhatnak idült obstruktív bronchitisre. Nélkülözhetetlen azonban a mellkas-röntgenfelvétel más, krónikus, produktív köhögést okozó szív- és tüdőbetegség kizárása szempontjából.

Az emphysemás szövetpusztulás diagnosztikájában a mellkasi komputertomográfia (CT) érzékeny módszer (ez nem rutinvizsgálat, de terfogat-redukációs műtétek előtt, az emphysemás szövetdestrukció pontos lokalizálása céljából a HRCT-vizsgálat elengedhetetlen).

b) Spirometria (hörgtágító inhalációja előtt és után): nélkülözhetetlen a légúti obstrukció fennállása, súlyossága, a reverzibilitás mértékének megállapítása céljából. A légúti obstrukció korai felfedezésére korábban ajánlott „kis légúti funkcionális jellemzők” (dinamikus compliance, záródó térfogat stb.) mérése körülményes vagy az eredmények nagy variabilitása teszi lehetetlenné az értékelést. Kétségtelen azonban, hogy az erőltetett kilégzési áramlási sebesség / térfogat hurokregisztrátumon olyan, a FEV₁-, FEV₁/FVC értékekben nem tükröződő, ugyanakkor kis légúti obstrukcióra utaló deformációk jelenhetnek meg, amelyet szakértő tüdőgyógyász értékelni tud. A spirométerek hitelesítését, a mérési manőver lebonyolítását és az eredmények értékelését számos irányelv részletezi (7, 8, 9). A jó technikai feltételek mellett, gyakorlott vizsgáló által mért FEV₁ intraindividuális variabilitása 4–5% (így a legalább 3 éven át megfigyelt FEV₁-csökkenés alapján a veszélyeztetett, a progresszív tüdőfunkció-vesztést mutató betegcsoport elkülöníthető: a normális 25–30 ml/év helyett ilyenkor az évi térfogatvesztés meghaladja az 50 ml-t, akár 80–100 ml lehet).

Az előbbi módszer igazolhatja egy terápiás eljárás hatását ellenőrzött klinikai vizsgálatokban, de a funkcióvesztés változatainak sokfélesége miatt egyéni prognózis becslésére kevésbé alkalmas.

A csúcsáramlás érzékenysége a COPD diagnosztikájában, a szakértők többsége szerint, gyengébb, mint a FEV₁-é. A National Health and Nutrition Examination Survey (USA) adatai alapján viszont a csúcsáramlás mérésével, a spirometriával azonosított obstruktív betegek 90%-át diagnosztizálták (10).

A lakosságnak vagy magas kockázati csoportoknak (pl. dohányzó, 40 évnél idősebb személyek) spirometriás szűrését támogató érvek ellentmondásosak. Kétségtelen, hogy a FEV₁ és FVC aktuális értéke meghatározza a dohányzástól független össz mortalitást, valamint a légúti funkciócsökkenés alapján elkülöníthető egy pl. hörgőrák vagy stroke által veszélyeztetett csoport is (11). Egyelőre azonban nincsenek meggyőző bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy spirometriás szűréssel, a panaszmentes betegek korai farmakoterápiájával hatásosan tudnánk befolyásolni a COPD körfejlődését (12).

A COPD meghatározta életkilátások pontosabban prognosztizálhatók összetett, több klinikai jellemzőt tartalmazó mutatókkal, mint egyedül a FEV₁-gyel: a BODE-index, a FEV₁ mérése mellett a testtömegindexszel (body mass index, BMI), a dyspnoe mértékével és a fizikai terhelhetőséggel számol (13).

A légúti obstrukció reverzibilitásának vizsgálata β 2-receptor agonista és antikolinerg

aeroszollokkal, valamint orális kortikoszteroiddal, a korábbi várakozásokkal ellentétben, nem nyújt segítséget a COPD prognózisának vagy az alkalmazott terápia várható, későbbi hatásának megítélésében (14). Bizonytalan diagnózis esetén (pl. asztmára utaló éjszakai fulladásos rosszullétek, köhögési rohamok) elvégezhető a vizsgálat (3.3. ábra).

c) Reziduális térfogat (RV) és CO-diffúziós kapacitás (D_LCO): a diffúziós kapacitás mérése az emphysema korai diagnosztikájában fontos módszere, de az RV és D_LCO meghatározása csak különleges körülmények fennállása esetén javasolt (pl. tervezett bullectomia, térfogat-redukciós műtét előtt, vagy ha a légúti obstrukció mértékével nincs összhangban a nehézlégzés intenzitása) (15).

d) Vérgázanalízis: enyhe formákban elvégzése szükségtelen, de ha a FEV₁<50% vagy légzési elégtelenség klinika jeleit észleljük, indokolt a vizsgálat (a tartós oxigénterápia kezdeményezése csak a PaO₂ és PaCO₂ ismeretén alapulhat) (16).

e) α 1-antitripszin-hiány mutatható ki a COPD-esetek kevesebb mint 1%-ában. A vizsgálat indokolt, ha COPD, panlobularis emphysema, terápiarezisztens „asztma” vagy egyéb okkal nem magyarázható májcirrózis tünetei alakulnak ki 50 évesnél fiatalabb, nem dohányzó betegnél (16). A normális α 1-antitripszin szérumszintje 15–20%-kal alacsonyabb érték felveti homozigóta α 1-antitripszin-hiány gyanúját (17).

3.3. ÁBRA A LÉGÚTI OBSTRUKCIÓ REVERZIBILITÁSÁNAK VIZSGÁLATA COPD-BEN

- A vizsgálat klinikai remisszióban történjen, a mérést megelőzően 6 órával rövid hatású β 2-receptor agonista hörgőtágítót, 12 órával elhúzóódó hatástartamú β 2-receptor agonista hörgőtágítót, 24 órával elhúzóódó hatástartamú antikolinerg hörgőtágítót vagy theophyllint nem használhat a beteg
- A kiindulási FEV₁-mérés után alkalmazandó hörgőtágító adagok: 400 μ g rövid hatástartamú β 2-agonista vagy 160 μ g rövid hatású antikolinerg hörgőtágító inhalációban (esetleg a két gyógyszer, alacsonyabb adagban történő, kombinációja), majd 30–45 perc múlva spirometriás mérés megismétlése
- A kiindulási FEV₁-értéket 12 %-al meghaladó, de legalább 200 ml-es FEV₁-növekedés értékelhető reverzibilitásként (8)

COPD

3.4. ELKÜLÖNÍTŐ DIAGNOSZTIKA (3.4. TÁBLÁZAT)

3.4. ÁBRA A COPD ELKÜLÖNÍTÉSE MÁS BETEGSÉGEKTŐL

Diagnózis	Tünetek
<i>COPD</i>	tüneteit 40–50 éves korban fedezik fel, a panaszok fokozatosan súlyosbodnak, a kórelőzményben dohányzás vagy munkahelyi inhalációs ártalom, effort dyspnoe, irreverzibilis légúti obstrukció
<i>Asthma bronchiale</i>	leggyakrabban a korai életkorban kezdődik, a panaszok súlyossága napról napra változik (jellemző az éjszakai, hajnali fulladás), társuló allergiás rhinitis, ekcéma gyakori, reverzibilis légúti obstrukció
<i>Pangásos szívbetegség</i>	a rekeszek felett pangásos crepitatio hallható, dilatált szívárnyék a mellkas-röntgenfelvételen, intersziciális ödéma röntgenjelei, restriktív légzészavar (a statikus tüdőterefogatok alacsonyak), légúti obstrukció nincs
<i>Bronchiectasia</i>	tömeges, purulens köpet, ismétlődő mély légúti infekciók/vérköpés, az átnézeti mellkas-röntgenfelvételen „sínpárszerű” vagy „szőlőfürt”-rajzolat lehet a beteg tüdőterületen, a CT-lelet diagnosztikus értékű
<i>Obliteratív bronchiolitis</i>	fiatal, nem dohányzó betegek, a kórelőzményben rheumatoid arthritis, füstexpozíció, a mellkas HRCT-felvételeken jellemző hypodens tüdőterületek
<i>Diffúz panbronchiolitis</i>	a betegek többsége nem dohányzó férfi, kísérő sinusitis, az átnézeti mellkas-röntgen- és HRCT-felvételen diffúz centrilobularis göcképződés és hiperinfláció jelei

3.5. A BETEGSÉG KÓRFEJLŐDÉSÉNEK, A SZÖVŐDMÉNYEK ÉS TÁRSBETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK ELLENŐRZÉSE

Klinikai remisszióban lévő COPD esetén, a tüdőfunkció-romlás megítélésére legfeljebb évente egyszer érdemes spirometriát végezni. A vizsgálat elsősorban az állapot súlyosbodásakor indokolt. Más tüdőfunkciós vizsgálatok, mint a D_LCO , belégzési kapacitás (IC), intrathoracalis gáztérfogat (ITGV), légúti áramlási ellenállás (Raw), nem tartoznak a klinikai rutin körébe, a finomabb diagnosztikus részletek megállapításához szükségesek.

A pulzoximetra alkalmazható a vérgázanalízis helyettesítésére, de 90%-nál alacsonyabb SaO_2 esetén végezzünk vérgázelemzést. Amennyiben a jobbszívfél-elégtelenség közepesen súlyos légúti obstrukció és enyhe SaO_2 -csökkenés mellett alakul ki, gondoljunk arra, hogy alvási apnoe szindróma következtében O_2 -deszaturáció okozza az arteria pulmonalis nyomásemelkedését. Ilyenkor kezdeményezzünk éjszakai poligráfiás vizsgálatot.

IRODALOM

- Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS (eds.), Chronic obstructive pulmonary disease. Toronto, WB Saunders, 1991, 357–363.
- Burrows B, Niden AH, Barclay WR et al. Chronic obstructive lung disease II. Relationships of clinical and physiological findings to the severity of airway obstruction. Am Rev Respir Dis 1965;91:665–678.
- Bianchi R, Gigliotti, Romagnoli I, Lanini B et al. Chest wall kinematics and breathlessness during pursed-lip breathing in patients with COPD. Chest. 2004;125(2): 459–65.
- Bestall JC, Paul EA, Garrod R et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581–6.
- Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. New Engl J Med. 1995;33:1547–52.
- Mahler DA, Jones PW, Guyatt GH: Clinical measurement of dyspnea. In: Mahler DA (eds.). Dyspnea. Marcel Dekker (New York), 1998, 149–98.
- Ferguson GT, Enright PL, Buist AS et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Health Educational Program. Chest. 2000;117(4):1146–61.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26(5):948–68.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V et al. Standardization of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319–38.
- Jackson H, Hubbard R: Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. BMJ. 2003;327(7416):653–4.
- Lofdahl CG, Postma DS, Laitinen LA et al. The European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): recruitment methods and strategies. Respir Med. 1998;92(3):467–72.

12. Wilt TJ, Niewoehner D, Kim C et al. Use of spirometry for case finding, diagnosis, and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005;121:1-7.
13. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
14. Calverley PM, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58(8):659-64.
15. McLean A, Warren PM, Gillooly M et al. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992;47:144-149.
16. Rodríguez-Roisin R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM (eds.). *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. European Respiratory Monograph. 1998;3:107-126.
17. McElvaney NG, Crystal RG. Inherited susceptibility of the lung to proteolytic injury. In: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ (eds.). *The Lung: scientific foundations*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 2537-2553.

4. MEGELŐZÉS

4.1. A DOHÁNYZÁSRÓL VALÓ LESZOKÁS

A COPD etiológiája multifaktoriális: a genetikus predispozíció mellett környezeti hatások következtében alakul ki a betegség. Az utóbbi kockázati tényezők közül legfontosabb a dohányzás. A COPD-betegek 80%-a dohányzik vagy dohányzott. A dohányosok relatív kockázata, a betegség kialakulása tekintetében, 12-szeres (1).

Már az in utero dohányfüst-expozíció csökkenti a csecsemő születési súlyát, és a légúti betegségek halmozódását okozza kisgyermekkorban. Ugyanígy, a kisgyermekkorban elszünetett passzív dohányfüsthatás következménye gyakori mély légúti infekciók és később krónikus tüdőbetegségek kialakulása lehet (2, 3).

A dohányzás abbahagyása az egyetlen beavatkozás, amely képes fékezni a bronchialis áramlási ellenállás progresszív fokozódását COPD esetén (A bizonyíték) (1). A dohányzás abbahagyása a légúti funkciócsökkenés sebességét a felére csökkenti, így az összes dohányzó betegnél meg kell kísérelni a dohányzás felfüggesztését.

A dohányzó légzőszervi betegek kezelésében a dohányzástól való leszoktatás kulcsfontosságú, a farmakoterápiával egyenrangú intervenció (1, 3). A kezelőorvos feladata, hogy tájékozódjon a beteg dohányzási szokásairól és dokumentálja is azt. Ez már önmagában emeli a dohányzástól való leszokási arányt (A bizonyíték) (5).

A leszokás legeredményesebb módja a három hónapos támogatott programszerű leszokás. Enyhe fokú nikotinfüggőség esetében ez lehetséges gyógyszermentes módszerekkel: tanácsadás segítségével, egyéni vagy csoportos magatartásorvoslási terápiával (B bizonyíték) (5). Közepes vagy erős függőség esetén ajánlott a jól megválasztott farmakoterápia, amely csökkenti az átmenetileg kialakuló megvonási tüneteket és növeli a leszokás arányát. Ezek lehetnek vény nélkül kapható nikotinpótló készítmények (rágógumi, tapasz, szopogató tableta) vagy orvosi rendelvényre felírható gyógyszerek: bupropion (jelenleg hazánkban nincs a leszokástámogatás indikációjában törzskönyvezve) (6) vagy a vareniklin (A bizonyíték) (7).

Magyarországon a tüdőgondozókban működnek dohányzástól való leszokást segítő rendelesek.

4.2. FOGLALKOZÁSI POR- ÉS FÜSTÁRTALMAK

Az Egyesült Államokban a munkahelyi por- és füstártalom COPD-t okozó vagy súlyosbító hatását a dohányzó csoportban az esetek 19%-ában, a nemdohányzók körében 31%-ban valószínűsítik (8). E hatás, feltételezhetően, még súlyosabb ott, ahol munkavédelmi előírások nincsenek vagy lazák.

IRODALOM

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study*. *JAMA*. 1994;272(19):1497-1505.
2. Yu-Fen L, Gilland FD, Berhane K et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke on lung function in boys and girls with or without asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2097-104.

COPD

3. The Health Consequences in Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, Department of Health and Human Services. Washington DC, US, 2006.
4. Tonnesen P, Carozzi L, Fagerstrom KO et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases. *Eur Resp J.* 2007;29(2):390-417.
5. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA.* 2000;283:3244-54.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999;340(9):685-91.
7. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(1):64-71
8. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med.* 2005;118:1364-72.

5. A COPD KEZELÉSE KLINIKAI REMISSZIÓBAN ("STABLE COPD")

A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2003-ban elfogadott COPD-kezelési ajánlásainak (1) döntő többsége ma is megállja a helyét. A klinikai remisszióban lévő, stabil COPD-terápiás ajánlásainak jelen változata elsősorban a korábbi hazai ajánlásokra, az azóta megjelent új klinikai vizsgálati eredményekre, valamint a GOLD 2006-ban megújított kiadására támaszkodik (2).

Az újabb terápiás eredmények ismeretében a nemzetközi irányelvekben hangsúlyozott állítás, hogy a „COPD megelőzhető és kezelhető betegség”, elfogadható (2). A klinikai remisszióban lévő COPD kezelésének célja: a tünetek csökkentése, a betegség progressziójának megakadályozása/fékezése, a fizikai terhelési tolerancia javítása, a szövődmények és az exacerbatiók megelőzése, az általános egészségi állapot, életminőség javítása, valamint a mortalitás csökkentése kell legyen (2). Ezeket a célokat a komorbiditások figyelembevételével a kezelés okozta minimális mellékhatások mellett kell elérni.

Az asztma lépcsőzetes kezelési elveivel ellentétben a COPD tartós (fenntartó) terápiájával, ha a tüneti kontrollt sikerül elérni, a kezelés redukciója (a terápialépcsőn való lefelé lépés) nem jön szóba (2). A terápia egyénre szabott kell legyen, melyhez a légúti obstrukció súlyossági fokozatai (5.1. ábra) csak általános útmutatásul szolgálnak. A COPD konkrét klinikai eseteiben ugyanis a betegség súlyosságát számos más, nem „funkcionális” tényező is jelentősen befolyásolja, így a panaszok intenzitása, az exacerbatiók gyakorisága és súlyossága, a szövődmények (pl. a végáztérések mértéke), a társbetegségek száma, jellege, az általános testi állapot és a betegség hatásos befolyásolásához szükséges gyógyszerek száma (gyógyszerrezisztencia, mellékhatások) (2).

A COPD mint krónikus – így folyamatos terápiára szoruló – betegség kezelésének integráns része a betegoktatás, beleértve a dohányzásleszoktatás elősegítését segítő tevékenységét is. A beteg tájékoztatása a betegségét előidéző, súlyosbító tényezőkről, dohányzók esetében a dohányzásról való leszoktatás jelentőségéről, a betegség természetéről, az inhalációs eszközök használatáról, az exacerbatiók felismeréséről, a nehézlégzés minimalizálásának módszereiről, a terheléses tréning otthon is folytatható formáiról, mind fontos elemei a betegoktatásnak. Igen súlyos COPD esetén a beteg és a hozzátartozó tájékoztatás ki kell terjeszteni a várható szövődményekre, a folyamatos oxigénterápiával és a betegség végstadiumával kapcsolatos ismeretekre, teendőkre (2). A beteg állást foglalhat arról is, hogy állapota – intenzív légzésterápiát igénylő – súlyosbodásakor kívánja-e ezt.

5.1. FARMAKOTERÁPIA

Az eddigi bizonyítékok alapján megállapítható, hogy a farmakoterápia egyik formája sem képes a légúti funkció progresszív hanyatlását megállítani COPD esetén (A bizonyíték) (4, 5, 6).

A gyógyszeres kezelés hatása tehát tüneti: a panaszokat enyhíti és a szövődmények kialakulásának valószínűségét csökkenti.

A COPD farmakoterápiájának általános irányelvei:

- a klinikai tünetek súlyosságához illeszkedő lépcsőzetesen bővülő kezelés (5.1. ábra);
- rendszeres, folyamatosan azonos gyógyszerhatást biztosító terápia mindaddig, amíg a mellékhatások vagy a betegség súlyosbodása a „fenntartó” kezelés megváltoztatását nem teszik szükségessé;
- a „terápiás válasz” és a mellékhatások előfordulása betegenként igen eltérő lehet: ennek gondos észlelése, a gyógyszeradagok szükség szerinti módosítása szükséges (2).

COPD esetén alkalmazott gyógyszereket és kiserelési formáikat az 5.2. ábra sorolja fel.

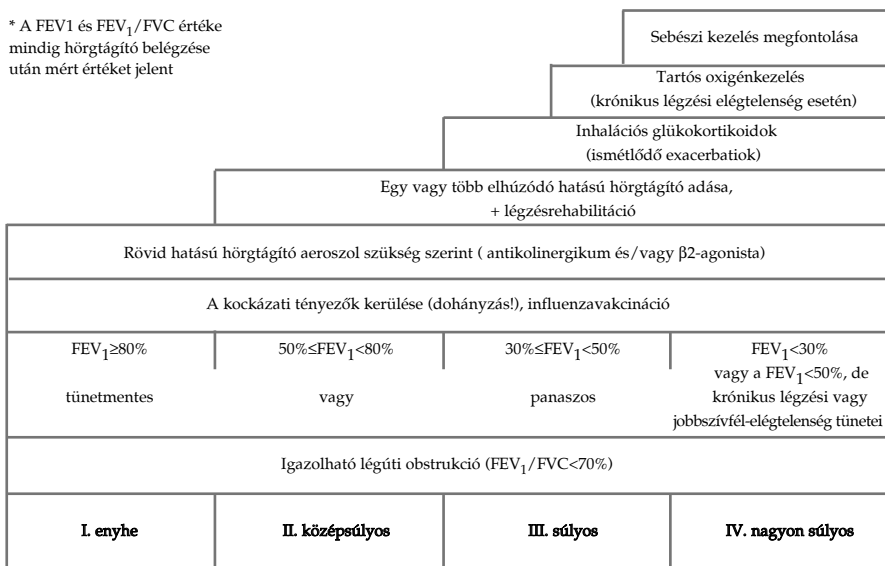
5.1.1. Hörgtágítók

A hörgők simaizomtónust befolyásolva tágítják a légutakat, csökkentik a tüdő dinamikus hiperinflációját nyugalomban és terhelés alatt, javítják a terhelhetőséget.

A hörgtágító kezelés központi szerepet játszik a COPD tüneti rosszabbodásának kezelésében, mind szükség szerint adva, mind pedig tartósan alkalmazva a panaszok csökkentésére (A bizonyíték) (2). Inhalációs alkalmazásukat előnyben kell részesíteni a szisztémás adással szemben a mellékhatások előfordulásának kisebb esélye miatt (A bizonyíték). A bronchodilatátorok mindegyik csoportjában a FEV₁-emelkedésre vonatkoztatott dózis-hatás görbe lapos COPD esetén. Mindegyik hörgtágító csoportra érvényes, hogy javítják COPD mellett a terhelési kapacitást a FEV₁ szignifikáns javulása nélkül is (A bizonyíték) (7, 8). Elhúzódó hatástartamú bronchodilatátorokkal történő rendszeres (fenntartó) kezelés hatásosabb és kényelmesebb, mint a rövid hatástartamúakkal történő terápia (A bizonyíték) (11, 12, 13).

5.1. ÁBRA A COPD I-IV. SÚLYOSSÁGI FOKOZATAIBAN AJÁNLT FENNTARTÓ KEZELÉS*

* A FEV₁ és FEV₁/FVC értéke mindig hörgtágító belégzése után mért értéket jelent



COPD

5.2. ÁBRA A KRÓNIKUS OBSTRUKTIV TŰDŐBETEGSÉGBEN (COPD) HASZNÁLT HÖRGTÁGITÓ ÉS GYULLADÁSCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK FORMÁI ÉS ADAGJAI

Gyógyszer	Adagoló belélegző*: metered dose inhaler – MDI vagy dry powder inhaler – DPI (µg)	Inhalációs oldat (mg/ml)	Orális adagolás	Injekciós ampulla (mg)	Hatástartam (óra)
Rövid hatású β-2-agonisták					
fenoterol	100–200 (MDI)	1	0,05%-os szirup		4–6
salbutamol	100, 200 MDI&DPI	5	5 mg-os tabl. és 0,024%-os szirup	0,1, 0,5	4–6
terbutalin	400, 500 DPI		2,5, 5 mg-os tableta	0,2, 0,25	4–6
Hosszú hatású β-2-agonisták					
formoterol	4,5–12 (MDI&DPI)				12
salmeterol	25–50 (MDI&DPI)				12
Rövid hatású antikolinergikumok					
ipratropium bromid	20, 40 (MDI)	0,25–0,5			6–8
Hosszú hatású antikolinergikum					
tiotropium	18 (DPI)				24
Rövid hatású β-2-agonisták és antikolinergikumok kombinációja					
fenoterol/ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6–8
Elhúzódó hatású xantinszármazékok					
aminofilin			200–600 mg-os tabl.	240 mg	max. 24 (ezen belül változó)
teofilin			100–600 mg-os tabl.		max. 24 (ezen belül változó)
Inhalációs kortikoszteroidok					
beclomethason	50–400 (MDI&DPI)	0,2–0,4			
budesonid	100, 200, 400 (DPI)	0,20, 0,25, 0,5			
fluticason	50–500 (MDI&DPI)				
triamcinolon	100 (MDI)	40		40	
Hosszú hatású β-2-agonista és inhalációs kortikoszteroid kombináció					
formoterol/ budesonid	4,5/80, 160 (DPI), 9/320 (DPI)				
salmeterol/ fluticason	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
Szisztémás hatású kortikoszteroidok					
prednizolon			5–60 mg-os tabl.		
metilprednizolon	10–2000 mg		4, 8, 16 mg-os tabl.		

* MDI: metered dose inhaler (meghatározott dózist adagoló inhalátor), DPI: dry powder inhaler (száraz poradagoló inhalátor)

A hörgtágítók kombinációban való adása javíthatja a hatást, és az egymagában adott bronchodilatator dózisának emelésével való összehasonlításban csökkenti a mellékhatások kockázatát (A bizonyíték) (9, 14).

5.1.1.1. Antikolinerg és β2-receptor agonista hörgtágítók

Inhalált hörgtágítók jelentik a COPD farmakoterápiájának alapját. A β2-

sympathomimeticumok és antikolinerg hörgtágítók – különböző, ill. egymást kiegészítő hatásmódjuk, valamint farmakokinetikájuk eredményeként – kombinációban hatásosabbak, mint külön-külön, és a tachyphylaxia kialakulása is ritkább (9, 10, 11, 12, 13).

A rövid hatású β2-receptor agonisták a COPD bármely súlyossági lépcsőjében használhatók szükség szerint a tünetek enyhítésére.

Hörgtágító hatásuk kezdete lassúbb COPD esetén, mint asztmásoknál. Maximális broncholysis 15–30 perc alatt alakul ki, amely átlagosan 4–6 órán át tart (A bizonyíték) (14).

Rövid hatástartamú antikolinerg hörgtágítók, a β_2 -sympathomimeticumokhoz hasonlóan, a COPD bármely súlyossági fokozatában alkalmazhatók szükség szerint. Hatásuk hosszabb, mint a rövid hatású β_2 -agonistáké: átlagosan 6–8 óra (A bizonyíték) (14).

Elhúzódo hatástartamú antikolinerg hörgtágító kúraszerű alkalmazása ajánlott, ha a FEV_1 nem éri el a referenciaérték 60%-át még akkor is, ha a beteg panaszmentes (13). Ilyen mértékű légúti funkciócsökkenés ugyanis általában légzésszavart okoz, de a betegek egy része fokozatosan alkalmazkodik az obstrukcióhoz: panaszt nem okozó terhelési módokat választ vagy természetesnek veszi a légszomjat a fizikai erőfeszítés adott szintjén. A hörgtágító kúra elindítását tehát ne a beteg panasza, hanem az obstrukció objektív súlyossága vezesse.

Ugyanakkor a gyógyszerhatás lemerése nem alapulhat kizárólag a FEV_1 vagy FVC változásának megfigyelésén. Az erőltetett kilégzési manőver ugyanis hörgőkollapszust, a bronchialis áramlási ellenállás igen kifejezett emelkedését okozza, amely elfedi a nyugalmi légzés mellett megnyilvánuló farmakoterápiás hatásokat. Ezért az inspiratorikus kapacitás (IC) vagy vitálkapacitás (IVC) érzékenyebben jelzi a légúti funkciójavulást a FEV_1 -nél COPD esetén (az IC, IVC egyszerű spirométerekkel is vizsgálható) (8, 14).

Fontos légzésmechanikai változás még e betegcsoportban a tüdő hiperinflációja. A hiperinfláció statikus eleme főként a tüdőparenchyma rugalmasságsökkenésének kompenzációjaként alakul ki (kevésbé az aktív bronchospasmus következtében), a dinamikus komponens viszont fizikai terhelés hatására, a tachypnoe, a rövid kilégzési idő eredményeként jön létre (légszomj, a ventilációból kizáródó, „trapping” térfogatok alakulnak ki). A hörgtágítók tüneti hatásai

szorosan összefüggnek a hiperinfláció változásával, így az IC és IVC alakulása a tüdők túltágulásának mértékéről is tájékoztat (8, 14). Ugyanígy a beteg panaszainak csökkenése, a fizikai terhelhetőség fokozódása általában fontosabb adat COPD esetén, mint a spirometria eredménye. Az utóbbi változások különböző, Magyarországon ritkán használt módszerekkel „objektívizálhatók”: betegnaplók, életminőség-kérdőívek, 6 perces séta (10, 13, 14).

COPD esetén a légúti obstrukció reverzibilis komponense főként a fokozott kolinerg simaizomtonussal kapcsolatos, amelyet az antikolinergikumok az acetyl-kolin kompetitív gátlásával csökkentenek. A β_2 -sympathomimeticumok broncholytic hatásukat a β -adrenerg receptorok stimulálásával, ill. az intracelluláris cAMP-szint emelésével érik el.

Az ipratropium és a rövid hatású β_2 -agonista aeroszolok a szokásos adagban COPD esetén egyenértékű hörgtágítók (A bizonyíték) (14). Egyes vizsgálatok szerint az ipratropium csúcshatása és hatástartama meghaladja a rövid hatású β_2 -sympathomimeticumokét COPD mellett (B bizonyíték) (13).

A COPD II. súlyossági lépcsőjétől kezdve fenntartó kezelésre az elhúzódo hatástartamú inhalációs hörgtágítók (β_2 -agonisták/ antikolinerg szer) ajánlottak, de akut tünetek megszüntetésére, a légszomj gyors csillapítására rövid hatástartamú β_2 -receptor agonista aeroszolt rendelünk (5.1. ábra).

Az elhúzódo hatású quaterner antikolinerg hörgtágító tiotropium több mint 24 órán át mérsékeli a tüneteket és – placeboval, valamint ipratropiummal összehasonlítva – szignifikánsan javítja a FEV_1 és FVC értékét, a fizikai terhelhetőséget, mérsékeli a hiperinflációt és a panaszokat, valamint ritkítja az akut bronchitises exacerbációk gyakoriságát (A bizonyíték) (8, 10, 14, 17).

COPD

5.1.1.2. Xantinszármazékok

A teofillin közepes hörgőtágító hatása mellett javítja a mucociliaris clearance-t, csökkenti a légúti gyulladást, bronchialis hiperreaktivitást és nehézlégzést, javítja a légzőizmok kontraktilitását, a jobb és bal kamrai ejekciós frakcióját, a fizikai terhelhetőséget, valamint csökkenti a pulmonalis arteriális nyomást is (B bizonyíték) (15, 16). A xantin származékok analeptikus hatása miatt a PaO₂ általában emelkedik, és a PaCO₂ csökken, de gyakran alvászavarok és gyomorpanaszok jelentkezhetnek.

A terápiás ablak szűk, és a kedvező hatások gyakran közel toxikus dózisok mellett jelentkeznek (A bizonyíték) (15). A metilxantinok nem specifikus foszfodiészteráz enzimgátlók, ez magyarázza a mellékhatások széles körét. A többi bronchodilatátorral szemben a túlادagolás veszélye fokozott, mely enyhébb esetben fejfájást, hányingert, súlyos esetben pitvari és kamrai aritmiákat „grand mal” konvulziót okozhat. Ezek a mellékhatások azonban már akár a terápiás tartományban is megjelenhetnek.

5.1.2. Glükokortikoszteroidok

A szisztémás hatású orális glükokortikoszteroidokat 8–12 napos kúrában régóta és sikerrel alkalmazzák a COPD akut exacerbatióiban (lásd később). Tartós adásuk – ismert súlyos mellékhatásaik miatt – COPD esetén nem ajánlott (A bizonyíték) (2).

Az inhalációs glükokortikoszteroidok (ICS) rendszeres adása olyan panaszos COPD-betegeknél indokolt, akiknek a FEV₁ értéke a referenciaérték <50%-a (III. és IV. súlyossági csoport) és ismétlődő exacerbatióik vannak, pl. legalább 3 exacerbatio az utóbbi 3 évben (A bizonyíték) (18, 19). A rendszeresen adott ICS-terápia csökkenti az exacerbatiók számát, és ezáltal javítja az egészségi állapotot (A bizonyíték) (19, 21, 22). Az ICS-kezelés visszavonása a betegek egy részénél exacerbatiót eredményezhet. Több hosszán tartó klinikai vizsgálat adatainak összesített

eredménye alapján az ICS-kezelés csökkenti a COPD-beteg, összes okra vonatkoztatott mortalitását.

Az ICS elhúzó hatású β₂-receptor agonistával való kombinációban COPD esetén sokkal hatásosabb az akut exacerbatiók gyakoriságának csökkentésében, a tüdőfunkció és életminőség javításában, mint az egyedi komponensek (A bizonyíték) (18, 21, 22, 23). Az inhalációs glükokortikoszteroidokkal való tartós kezelés – a kedvező hatások ellenére – nem módosítja a COPD-betegek hosszú távú FEV₁-csökkenésének ütemét (6, 20, 24).

5.1.3. Mukolitikumok

A fokozott légúti váladéktermelés a COPD egyik vezető tünete, ezért számos vegyület hatását vizsgálták a célból, hogy a köpetürítést megkönnyítsék, és így a légúti vezetőképességet javítsák:

- a dohányzás abbahagyása a hiperszekréció csökkentésének leghatékonyabb módszere;
- az antikolinerg hatású és β₂-agonista hörgőtágítók, valamint a xantinkészítmények is jelentősen javítják a tüdő öntisztulását;
- az N-acetilcisztein, karbocisztein, bromhexol, ambroxol in vitro csökkenti a nyák viszkozitását, de klinikai hatásukat nem támogatják egyértelmű bizonyítékok (D bizonyíték) (25, 26). Ugyanakkor az N-acetilcisztein erős antioxidánsként ritkítja a COPD akut exacerbatióinak jelentkezését, és a lefolyás súlyosságát is mérsékeli (B bizonyíték) (27).

5.1.4. Pneumococcus-vakcináció

A nemzetközi ajánlások többsége javasolja a vakcinációt COPD esetén, ha a beteg 65 évesnél idősebb, 5–6 évenként. Bizonyított az is, hogy a közösségben szerzett pneumónia előfordulása csökken 65 évesnél fiatalabb, kis légzési tartalékkal rendelkező (a FEV₁ alacsonyabb, mint a referenciaérték 40%-a) betegek csoportjában is (B bizonyíték) (28).

5.1.5. Influenzavakcináció

A súlyos COPD exacerbatióinak szövődményeit hatásosan védi ki, az exacerbatio kialakulásának valószínűsége 50%-kal csökken a vakcinációban részesült csoportban, összehasonlítva a kontrollal (A bizonyíték) (29, 30).

5.1.6. Immunstimulánsok

Az OM85-BV (Broncho-Vaxom) a leggyakoribb légúti kórokozók liofilizált kivonatának keveréke, amely immunmodulátor hatású (a makrofágok működését aktiválja). A COPD exacerbatióinak gyakoriságát ritkítja, súlyosságát enyhíti (31).

5.1.7. Köhögéscsillapítók

A köhögés, jóllehet gyakran a COPD kínzó tünete, protektív hatású. Ezért a köhögéscsillapítóknak nincs helye a COPD terápiájában.

5.2. NEM FARMAKOLÓGIAI KEZELÉS**5.2.1. Oxigénterápia**

Az oxigénkezelés az elsődleges nem farmakológiai terápia a IV. stádiumú (igen súlyos) COPD okozta hypoxaemia esetén (2, 32). Adásának három módja van: 1. folyamatos (tartós) O₂-kezelés; 2. terhelés alatti O₂-kezelés; 3. az akut dyspnoe mérséklése céljából adott O₂-kezelés. Az oxigénkezelés elsődleges célja a PaO₂ legalább 8,0 kPa-ra (60 Hgmm) és/vagy az SaO₂ legalább 90%-ra való megemlése, mely elegendő O₂-t biztosít a vitális szervek funkciójának megőrzésére.

A tartós otthoni oxigénkezelés (mely naponta >15 órán át tartó oxigénpótlást jelent) előrehaladott COPD okozta hypoxia esetén átlagosan 6–7 évvel megnyújtja az élettartamot (A bizonyíték) (33, 34). Az oxigénpótlás javítja a hemodinamikát, a tüdőmechanikát, a beteg mentális állapotát, gátolja a pulmonális hipertenzió súlyosbodását, mérsékeli a másodlagos polycythaemiát és összességében a beteg életminősége válik jobbá (35, 36).

A tartós otthoni oxigénkezelést, intézeti megfigyelést követően, akkor javasolhatják, ha a beteg klinikai szempontból kiegyensúlyozott állapotában, optimális farmakoterápia mellett, a dohányzás abbahagyása után ezt a PaO₂ és a SaO₂ értéke szükségessé teszi. Tartós otthoni oxigénkezelés indokolt, ha a PaO₂ 7,3 kPa-nál (55 Hgmm-nél) vagy a SaO₂ nyugalomban 88%-nál alacsonyabb. Az otthoni oxigénkezelés javallatát nem elég egy mérés eredményére alapozni, hanem legalább két, 3 hét időkülönbséggel végzett vizsgálat eredményét kell tekintetbe venni. Jóllehet a pulzoximetria alkalmas arra, hogy a hypoxaemia fennállását kizárjuk, a tartós oxigénterápia csak a nyugalmi PaO₂ mérésén alapulhat, miután 30 percen át, nyugalomban szobalevegőt légeztet a beteg. A pulzoximetria később az oxigénadagolás korrekciójában segíthet. Az olyan betegek akár felénél, akiknél az oxigénpótlást hibásan, dekompenzált állapotukban kezdeményeztük, az otthoni oxigénterápia néhány hét után feleslegessé válhat.

A dohányzás folytatása magas biztonsági kockázatot jelent otthoni oxigénkezelés esetén, emellett a terápia előnyei általában sem érvényesülnek, ha a beteg folytatja a dohányzást és a karboxihemoglobin-szint emelkedett marad.

Amennyiben a PaO₂ magasabb ugyan (7,3–8,0 kPa vagy 55–60 Hgmm között van), ennek ellenére dekompenzált pulmonális hipertenzió tüneteit észleljük, tartós otthoni oxigénkezelés mérlegelendő (37). Ilyenkor a kép háttérében a COPD mellett gyakori alvási légzészavar köztük az átlagpopulációénál nem gyakoribb, obstruktív alvási apnoe okozta éjszakai deszaturációk gyanúja is fel kell merüljön (38). Az éjszakai pulzoximetriás mérés általában elegendő, hogy az alvás alatti artériás oxigéndeszaturációs epizódokat kimutassuk, bizonytalan esetben polyszomnográfias vizsgálat is szükségessé válhat (39).

Az általában orrszondán keresztül adagolt oxigénpótlást (palackból percenként kb. 1–3 l, oxigénkoncentrátorból 2–4 l) naponta legalább

COPD

15 órán át kell folytatni, hogy a klinikai tünetekre, túlélésre kifejtett előnyös hatások érvényesüljenek (A bizonyíték) (33, 34). Oxigénpótlás mellett a vérgáznyomásokat gondosan ellenőrizni kell: a rotamétert úgy kell beállítani, hogy a PaO_2 8 kPa (60–65 Hgmm), a SaO_2 90% fölé emelkedjen anélkül, hogy a PaCO_2 növekedése meghaladná a 2,0 kPa-t (15 Hgmm-t).

Javasolt, hogy a tartós otthoni oxigénkezelés hatását félévente a terápiát kezdeményező orvos ambuláns vizsgálattal ellenőrizze.

Az oxigénkoncentrátor a legalacsonyabb fajlagos költségű oxigénforrás (Magyarországon a koncentrátorok energiaköltségét a betegbiztosító nem támogatja, míg a palackos oxigénterápia támogatása jelentős). Az új koncentrátor kihelyezését az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetben a beteg adatlapja (vérgázértékei) alapján hagyják jóvá (a használat meghosszabbítását a regionális szakfőorvos is engedélyezheti).

Az oxigénpalackok bérlete olcsó ugyan, és a gyors palackcsere Budapestén és a nagyobb vidéki városokban megoldott, de a nagyméretű (3 m³-es) palack is, napi 15 órán át tartó oxigénadagolás mellett, 2–3 nap alatt kiürül, így a koncentrátornál sokkal drágább.

A regionális szakfőorvos engedélyével hozzáférhető cseppfolyós oxigénellátó rendszerek lehetővé teszik a beteg lakáson kívüli mozgását és rehabilitációját.

A fizikai terhelés alatti oxigénadás alkalmas arra is, hogy fizikai tréning alatt mérsékeljük a dinamikus hiperinflációt, a légzésszámot és így a dyspnoét, ezzel a rehabilitáció során növelhetjük a tréningintenzitást, amely a beteg mozgásképességének, életminőségének jelentős javulását eredményezi (36). A terhelés alatt adott oxigén növeli a terhelhetőséget, egy adott terhelési szint tolerálhatóságának idejét (az állóképességet) és/vagy csökkenti a terhelés utáni nehézlégzés intenzitását (A bizonyíték) (42, 43).

A súlyos dyspnoe (mint pl. a lépcsőzés után fellépő dyspnoe) kivédése céljából terhelés előtt vagy után rövid ideig adott (short burst) oxigénnek nincs kedvező hatása nem hypoxaemiás COPD-betegeknél (B bizonyíték) (43).

Oxigénhasználat légi utazásnál

Jóllehet általában biztonságos a légi utazás, a krónikus légzési elégtelenségben szenvedő, folyamatosan O₂-kezelésben részesülők számára mégis ajánlatos, hogy a repülés ideje alatt 1–2 l/perccel megemeljék az O₂ adagját. Azon COPD-betegek esetében, akiknél nyugalomban, tengerszinten a PaO_2 9,3 kPa (70 Hgmm) általában nem szükséges O₂ adása. Súlyosabb esetben a beteget ajánlatos légi utazásnál hordozható O₂-tartállyal is felszerelni (44).

5.2.2. Rehabilitáció

A rehabilitáció lényege, hogy csökkentse a tüneteket, panaszokat, fokozza a fizikai és emocionális részvételt a mindennapi aktivitásban, és összességében javítsa a beteg életminőségét (2). A rehabilitáció a COPD-betegek II–IV. súlyossági fokozatában a nem gyógyszeres terápia integráns része. A főként fizikai terhelés hatására fulladó COPD-beteg terhelhetősége, így mozgásképessége csökken, kerülni fogja a megterhelő mozgást, mely dekondicionálódáshoz, szociális izolációhoz, szorongáshoz, depresszióhoz vezet. Mind a dekondicionálás, mind a depresszió fokozza a dyspnoepercepciót. A légzésmechanika alig romlik ugyan, de egyre kisebb terhelés okoz nehézlégzést (45). E circulus vitiosus segít megszakítani a rehabilitáció (2, 45). A rehabilitációs kúra elsősorban olyan légzéskárosodott – elsősorban COPD- – betegek esetében indokolt, akik az optimális gyógyszeres kezelés ellenére fulladnak, fizikai terhelhetőségük erősen korlátozott.

A pulmonalis rehabilitáció komplex folyamatában (46) (állapotfelmérés, farmakoterápia, légzőtorna, expektorációs és inhalációs technikák, mellkasi fizioterápia,

terhelési tréning, diétás tanácsadás, pszichoszociális támogatás, betegoktatás) a rendszeres dinamikus tréning csak az egyik fontos elem, de hatékonyságát illetően a bizonyítékok egyértelműek (A bizonyíték) (45).

A terheléses tréningnek két formáját alkalmazzák: az állóképességet (endurance) fejlesztő és az erőfejlesztő edzést. Az előbbi során nagyobb izomcsoportok közepes intenzitású, hosszabb ideig tartó, míg az utóbbi formánál kisebb izomtömeg nagyobb, intenzív, rövid ideig tartó terhelést végez. Mindkét módszer enyhíti a panaszokat, javítja a fizikai terhelhetőséget és az életminőséget. Az edzési program megtervezésének és a kardiális kockázat pontos becslésének előfeltétele az, hogy először cardiopulmonalis terheléses vizsgálat történjen. Ezután a kondicionáló tréning, ellenőrzött feltételek mellett, akár egy tüdőgyógyászati járóbeteg-rendelésen is folyhat. Már 6–8 hetes, hetente 3–5 alkalommal végzett, 30–45 perces kerékpár-ergométeres vagy járószalagtréning jelentősen javíthatja a fizikai terhelhetőséget anélkül, hogy a nyugalmi légzésfunkciós értékek változnának (A bizonyíték) (46, 47).

Számos vizsgálat eredményének összegzése alapján ma már egyértelmű, hogy COPD mellett a pulmonalis rehabilitáció javítja a terhelési kapacitást, csökkenti a nehézlégzés érzetét, javítja az egészséggel kapcsolatos életminőséget, csökkenti a hospitalizációk és a kórházban töltött napok számát, csökkenti a COPD-vel kapcsolatos anxiást és depressziót (A bizonyíték) (45).

A felső végtagi erőfejlesztő és „állóképességi” tréning javítja a kar funkcióját (B bizonyíték) (48). A pulmonalis rehabilitáció kedvező hatása a tréning befejezését messze meghaladja, és növeli a túlélés esélyét (B bizonyíték) (48).

A légzőizmok tréningjének hatása különösen akkor kedvező, ha általános terhelési tréning is társul hozzá. A pszichoszociális intervenció is kedvező hatású (C bizonyíték) (48).

A COPD a légzőrendszer krónikus, progresszív funkcióvesztéssel járó betegsége,

és az esetek 20–50%-ában kóros mértékű testsúlycsökkenéssel jár. Az alultápláltság korrekciója a COPD fenntartó kezelésének fontos eleme: bizonyítottan javítja a betegek életminőségét és túlélését. A megfelelő diéta mellett alkalmazott terheléses tréning fokozza a táplálásterápia hatását. A COPD akut exacerbációiban nagy energiatartható tápszerek alkalmazása indokolt.

A COPD-re a malnutritio kevert formája jellemző, amely az izom és zsírigyék mennyiségének csökkenésével, a zsírraktárak eltűnésével, az immunvédekezés gyengülésével, végül anergiával jellemezhető. A súlycsökkenés főként a vázizomzat atrófiájának a következménye (a maradék izomzat diszfunkciója is jellemző). Az izomatrófia hátterét nem ismerjük.

Az alultápláltság súlyosságának megítélésére a testtömegindexet (body mass index – BMI) vagy újabban a zsírmassza testtömeg (fat free mass – FFM) becslését használjuk.

Az alultápláltság aránya a COPD súlyosságával párhuzamosan nő. 20 kg/m²-nél alacsonyabb testtömegindexet mutat a közepesen súlyos COPD-betegek 20–25, a súlyos betegek 25–35 és a légzési elégtelenség tüneteit mutató betegek 35–50%-a. A testsúlycsökkenés főként a dominálón emphysemás csoportban kifejezett.

A testtömegindex csökkenése a COPD-mortalitás független kockázati tényezője (A bizonyíték) (49, 50). Ennek oka feltételezhetően az, hogy a tápláltsági állapot javítása fokozza a légzőizomzat erejét, növeli a légzési tartalékot, javítja a betegség prognózisát.

30-nál magasabb BMI esetén a testsúly csökkentése ajánlott, míg 21-nél alacsonyabb BMI táplálásterápiát indokol: az orális táplálékfelvétel emelése mellett nagy energiatartható tápszerekkel kell a diétát kiegészíteni. A táplálásterápia bevezetése gyakran a COPD akut exacerbációja idején válik elkerülhetetlenné (ilyenkor a tápszerek nélkülözhetetlenek).

COPD

Tekintettel arra, hogy a súlyos COPD-t a gázcsere zavara jellemzi, ezért a CO₂-képződést, azaz a szénhidrátbevitelt korlátozni kell. A COPD táplálásterápiájánál a következő összetételű diéta javasolt: 50–60% szénhidrát, 20–30% zsír, 20% fehérje.

- A testsúlyhiány korrekciója idején naponta 1,6–2,5 g/ttkg fehérje- és a nyugalmi energiafelhasználás (resting energy expenditure, REE) 1,5-szeresének megfelelő kalóriabevitel javasolt;
- a fenntartó étrendben naponta 1,2–1,9 g/ttkg fehérje- és a nyugalmi energiafelhasználás 1,0–1,2-szeresének megfelelő kalóriabevitel ajánlott.

A legújabb bizonyítékok arra utalnak, hogy a táplálásterápiát célszerű egy komplex rehabilitációs stratégia keretébe illeszteni. A kalóriabevitel kombinálása terheléses tréninggel bizonyítottan felülmúlja a táplálásterápiás hatást (nem specifikus anabolikus effektus) (51).

5.2.3. Sebészi kezelés

Bullectomia

Gondosan válogatott esetekben a bullectomia javítja a tüdőfunkciót és csökkenti a légzési panaszokat (C bizonyíték) (52). Leginkább olyan nagy bullák esetében javasolt bullectomia, amikor a diffúziós kapacitás normális vagy legfeljebb enyhén csökkent, nincs jelentős hypoxaemia, és a megmaradó tüdő perfúziója jó. A pulmonalis hipertenzió, hypercapnia és a súlyos emphysema sem jelent abszolút kontraindikációt (52).

Tüdővolumen-redukciós műtét

A túltágult emphysemás tüdő egy részének sebészi eltávolítása a maradék tüdő rugalmasságtartalékának felszabadítását és az emphysemás tüdőterületek nem szellőző légtereivel kapcsolatos „kompressziós” légzési munka csökkentését jelenti, mindez a dyspnoét jelentősen mérsékelheti (53).

A National Emphysema Treatment Trial igazolta, hogy a felsőlebeny-dominanciájú, alacsony terhelési kapacitású emphysemás betegeknek optimális farmakoterápia és légzésrehabilitáció mellett a volumenredukciós műtét jelentősen javítja a fizikai terhelhetőséget, az egészséggel kapcsolatos életminőséget és a túlélést (54). A palliatív műtét elvégzése – a komplikációk veszélye miatt – csak gondos mérlegelés után, válogatott esetekben ajánlott (55).

Tüdőtranszplantáció

Megfelelően szelektált végstádiumban lévő, dominálónan emphysemás COPD-betegcsoportban a tüdőtranszplantáció (egyoldali is) javította az életminőséget és a funkcionális kapacitást, de a túlélés befolyásoló hatása bizonytalan (56, 57).

IRODALOM

1. A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése. A 2003. november 21–22-én rendezett konszenzuskonferencián elfogadott irányelvek alapján szerkesztett irányelv. Budapest, 2003, kézirat.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006. www.goldcopd.org.
3. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Celli BR, MacNee W (eds.). Eur Respir J. 2004;23:932–946.
4. Anthonisen NR, Connel JE, Kiley JP et al. Effect of smoking intervention and the use of inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. JAMA. 1994;272:1497–1505.
5. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 1999;340:1948–1953.
6. Burge PS, Calverley PM, Jones PW. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ. 2000;320:1297–1303.
7. Man WD, Mustfa N, Nikolett D et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. Thorax. 2004;59:471–476.
8. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J. 2004;23:832–840.
9. Dahl R, Greeffhorst LA, Novak D et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med. 2001;164:778–784.

10. Ostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Ai MJ et al. One-year cost effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004;23:241-249.
11. Sutherland ER, Chermiack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:2689-2697.
12. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:967-975.
13. Gross NJ, Petty TL, Friedman M et al. Dose response to ipratropium as a nebulised solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1188-1191.
14. Celli B, ZuWallack R, Wang S et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volume. *Chest*. 2003;124:1743-1748.
15. Murciano D, Auclair MH, Pariente R. et al. A randomized controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1989;320:1521-1525.
16. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:813-818.
17. van Noord JA, de Munk DR, Bantje TA et al. Long term treatment of chronic obstructive lung disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Resp J*. 2000;15:878-885.
18. Mahler DA, Wire P, Horstman D et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via the discus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1084-1091.
19. Jones PW, Willits LR, Burge PS et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Resp J*. 2003;21:68-73.
20. Sin DD, Wu L, Anderson JA et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:992-997.
21. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:74-81.
22. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-456.
23. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp J*. 2003;22:912-919.
24. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
25. British Thoracic Society Research Committee. Oral N-acetylcysteine may improve general well-being in patients with chronic bronchitis and severe airways obstruction. *Thorax*. 1985;40:832-835.
26. Rasmussen JB, Glonnow C. Reduction in days of illness after long-term treatment with N-acetylcysteine controlled-release tablets in patients with chronic bronchitis. *Eur Resp J*. 1988;1:351-355.
27. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, Broncus): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-1560.
28. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-95.
29. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J et al. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994;331(12):778-84.
30. Wongsurakiat P, Lertakymenee J, Maranetra KN et al. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai*. 2003;86(6):497-508.
31. Anthonisen NR. OM-8BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1713-4.
32. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995;8:1398-1420.
33. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1:681-686.
34. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-398.
35. Torpy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy in COPD. *Chest*. 1995;113(333):710-714.
36. Zielinsky J, Tobiasz M, Hawrlikiewicz J, et al. Effects of long term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*. 1998;113:65-70.
37. Oba Y, Salzman GA, Willis SK. Reevaluation of continuous oxygen therapy after initial prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2000;45:401-406.
38. McNicolas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM: Management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38:325-336.
39. Weitzenblum E, Choonat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*. 2004;4:281-291.
40. O'Donnel DE, Bain DJ, Webb KA. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:530-535.
41. Somfay A, Pórszász J, Lee SM, Casaburi R. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhyperaemia COPD patients. *Eur Respir J*. 2001;18:77-84.
42. Stevenson NJ, Calverley PM. Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004;59:668-672.
43. Lewis CA, Eaton TE, Young P et al. Short-burst oxygen immediately before and after exercise is ineffective in nonhypoxic COPD patients. *Eur Respir J*. 2003;22:584-588.
44. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK et al. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 Ft) altitude. *Eur Respir J*. 2000;15:635-639.
45. Nici L, Donner C, Wangers E et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1390-1413.

COPD

46. Somfay A. Pulmonológiai rehabilitáció. *Medicina Thoracalis*. 2002;LV:1-9.
47. Griffiths TL, Burr ML, Campbell A. et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:362-368.
48. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW et al. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/ AACVRP Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2007;131(S5):4S-42S.
49. Chailleux E, Laban JP, Veale D. Prognostic value of nutritional depletion in patients with COPD treated by long-term oxygen therapy. *Chest*. 2003;123:1460-66.
50. Schols AM, Wouters EF. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2000;21(4):753-762.
51. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ et al. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(9):745-51.
52. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1995;5:717-734.
53. Hughes JA, McArthur AM, Hutchinson DC et al. Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. *Thorax*. 1984;39:140-142.
54. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:715-722.
55. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z. et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:431-443.
56. Arcasar SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med*. 1999;340:1081-1091.
57. Hosenpud JD, Bennet LE, Keck BM et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report - 1998. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:656-668.

6. A COPD AKUT EXACERBATIOINAK KEZELÉSE

6.1. DEFINÍCIÓ, SÚLYOSSÁGI BESOROLÁS

A COPD akut exacerbatiója a beteg állapotának elhúzódó (legalább két napon át) tartó rosszabbodása, amely hirtelen kezdődik, meghaladja a panaszok (dyspnoe, köhögés és/vagy köpetürítés) napi ingadozását és az alapbetegség fenntartó kezelésének megváltoztatását teszi szükségessé (1, 2).

A krónikus bronchitis akut exacerbatióinak oka összetett: vírusinfekció vagy a légszennyezés fokozódása súlyosbíthatja a krónikus légúti gyulladást, és így megkönnyíti

másodlagos bakteriális infekciók kialakulását, súlyosbodását (amelyek forrása legtöbbször a felső és alsó légúti bakteriális kolonizáció). Bizonyos esetekben új bakteriális törzsek megjelenése okozza az exacerbatiót (3).

Ma a források többsége az akut exacerbatiók kb. 50%-át tartja bakteriális infekció következményének. Fontos hangsúlyozni, hogy az esetek legalább 20-25%-a nem purulens, hanem ún. mukoid exacerbatio, amelyeket nem bakteriális infekció okoz (4, 5). Újabb közlések, főként a vírusdiagnosztika fejlődésének eredményeként, az infekciós eredet magasabb százalékban adják meg: virális/bakteriális infekció az akut exacerbatiók 78%-ában (virális 48%, bakteriális 58%) igazolható (6). A légúti neutrofilia az összes infekciós eredetű akut exacerbatióban megjelenik az indukált köpetmintában, míg az eozinofília elsősorban a vírusinfekció okozta exacerbatiókat jellemzi. A vírus- vagy a virális/bakteriális infekció okozta exacerbatiók klinikai lefolyása súlyosabb, mint a csak bakteriális fertőzéseké.

Az akut exacerbatio tüneteit a következő betegségek utánozhatják: pneumónia, pneumothorax, balkamra-elégtelenség, tüdőembólia, felső légúti obstrukció, progrediáló bronchusrák, altatószer-mérgezés, diabetes, éhezés, agyvérzés stb. Ezek kizárása legtöbbször csak kórházi/klinikai osztályon lehetséges.

Az exacerbatio súlyosságának megítélése: itt figyelembe kell venni a COPD súlyosságát, a kísérő betegségeket és a megelőző exacerbatiók kórlefordulását. A fizikális vizsgálatkor a kóros hemodinamika és a légzőrendszer tüneteit regisztráljuk. A diagnosztikus lépések a vizsgálat helyétől függően változnak. A pontos súlyossági besoroláson a beteg élete múlhat (6.1. ábra).

Az exacerbatiók I., II. és III. súlyossági fokozatba sorolhatók:

- I. fokozat: otthon kezelhető a beteg.
- II. fokozat: a beteg kórházi elhelyezést igényel.

6.1. ÁBRA A COPD AKUT EXACERBATIÓINAK SÚLYOSSÁGI FOKOZATAI

	I. fokozat	II. fokozat	III. fokozat
Anamnézis			
• kísérő betegség ¹	+	+++	+++
• exacerbatiók gyakorisága	+	+++	+++
• a COPD súlyossága	enyhe/mérsékelt (I., II.)	mérsékelt/súlyos (II., III.)	súlyos (IV.)
Fizikális lelet			
• hemodinamikai értékelés	stabil	stabil	stabil/instabil
• légzési segédizmok használata	nincs	++	+++
• tachypnoe	nincs	++	+++
• kezdeti terápia után perzisztáló tünetek	nincsenek	++	+++
Diagnosztikus eljárások			
• oxigénszaturáció	igen ²	igen	igen
• artériás vérgáz	nem	igen	igen
• mellkasröntgen	nem	igen	igen
• kémiai labor	nem	igen	igen
• gyógyszerzervszint ³	ha lehet	ha lehet	ha lehet
• köpet Gram-festése és tenyésztés	nem ⁴	igen	igen
• EKG	nem	igen	igen

Magyarázat:

+ nem valószínű, ++ valószínű, +++ nagyon valószínű

¹ A COPD akut exacerbatiójának rossz prognózist jelentő kísérő betegségek: szívelégtelenség, koszorúér-betegség, diabetes mellitus, vese- és májelégtelenség

² Tüdőgondozó segítségének igénybevétele (ha a háziorvos nem rendelkezik pulzoximéterrel).

Laboratóriumi vizsgálatok: vérékép, szérumelektrolitek, vese- és májfunkciók.

³ Akkor, ha a beteg teofilint, digoxint, carbamazepint vagy acenokumarolt szed.

⁴ Ajánlott, ha a beteg a közelmúltban szedett antibiotikumot.

III. fokozat: légzési elégtelenség áll fenn – intenzív osztályos elhelyezés mérlegelendő (7).

6.2. ANTIBIOTIKUMOK

A COPD akut exacerbatiói idején a mély légúti váladékmintákból kitenyészthető kórokozók a gyakoriság sorrendjében: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* és *Moraxella catarrhalis* (4, 9), de kórokozó lehet a szokványos módszerekkel nem tenyészthető *Chlamydia pneumoniae* és *Mycoplasma pneumoniae* is.

Változatlanul érvényesek az ún. Winnipeg-kritériumok (fokozott dyspnoe, a köpet gennytartalmának, illetve mennyiségének

fokozódása), amelyek alapján az exacerbatio három típusa különíthető el. Eszerint az I. és II. típusú exacerbatio, ahol az előbbi tünetek közül mindhárom vagy kettő fennáll, feltételezhetően bakteriális infekció következménye és az antibiotikum-terápia várhatóan hatásos, míg a III. típusú, a három exacerbatiós tünet közül csupán egyet mutató formában a spontán gyógyhajlam jó, az antibiotikum-kúra hatása a placeboéval azonos volt (5). Exacerbatio során purulens köpet jelenléte azonban önmagában is elegendő indikációja lehet az antibiotikum-kúra elkezdésének (C bizonyíték) (10).

Az antibiotikum-választást az exacerbatio klinikai súlyossága határozza meg (6.2. ábra). A klinikai súlyossághoz hozzárendelhetők a kórokozóként szóba jövő mikrobák.

COPD

6.2. ÁBRA A COPD AKUT EXACERBÁTIÓINAK LEGGYAKORIBB KÓROKOZÓI

Csoport	Definíció	Leggyakoribb kórokozók
A csoport	enyhe exacerbatio, a kimenetelt rontó tényező nélkül	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , vírusok
B csoport	mérsékelt súlyos exacerbatio, a kimenetelt rontó valamely tényező jelenlétével	A csoport + penicillinrezisztens <i>S. pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i>)
C csoport	súlyos exacerbatio, <i>P. aeruginosa</i> veszélye mellett	B csoport + <i>P. aeruginosa</i>

6.3. ÁBRA AZ EXACERBATIO SÚLYOSSÁGA ALAPJÁN VALÓSZÍNŰSÍTETT KÓROKOZÓK ÉS AZ EZEKRE HATÓ ANTIBIOTIKUMOK

Csoport	Orális kezelés	További orális terápiás lehetőségek	Parenterális kezelés
A csoport	béta-laktámok (béta-laktamáz aktivitású baktérium esetén nem megfelelő), tetraciklin, trimetoprim-sulfamethoxazol	béta-laktamáz-gátló + béta-laktám antibiotikum, makrolidek, II., III. generációs cephalosporinok	
B csoport	béta-laktamáz-gátló + béta-laktamáz	respirációs fluorokinolonok	béta-laktamáz-gátló + béta-laktám antibiotikum, II., III. generációs cephalosporinok, respirációs fluorokinolonok
C csoport	fluorokinolonok (ciprofloxacín, levofloxacín napi 750 mg adagban)		anti-Pseudomonas béta-laktám, fluorokinolonok (levofloxacín 750 mg/nap, ciprofloxacín)

Ezek alapján a 6.3. ábrán felsorolt antibiotikumok választhatók (11).

Az akut exacerbatio kimenetelét rontó tényezők: elsősorban az alapbetegség (COPD) súlyossága kísérő betegségek jelenléte, évente háromnál több exacerbatio, három hónapon belül történt antibiotikum-kezelés.

A *P. aeruginosa*-infekció kockázatát fokozó körülmények: kórházi ápolás a közelmúltban, gyakori antibiotikum adása (az előző év során legalább 4 kúra), a tünetek alapján súlyos exacerbatio és egy korábbi, stabil állapotban kolonizáló *P. aeruginosa* izolálása.

A COPD súlyos, kórházi kezelést igénylő exacerbatióiban a megfelelő antibiotikum kiválasztása életmentő lehet (B bizonyíték) (12, 13, 14).

Magyarországon a *S. pneumoniae*-törzsek amoxicillinrezisztenciájának gyakorisága kb. 14% (ez elsősorban a harmadik generációs orális cephalosporinok hatásvesztésével párosul), a makrolid rezisztenciáé kb. 40%.

Ez utóbbi körülményt a COPD akut exacerbatióinak enyhébb formáiban is ajánlott mérlegelni (15, 16).

6.3. HÖRGTÁGÍTÓK

A fenntartó kezelés módosítása szükséges, ha az obstrukció fokozódik. A COPD exacerbatióinak otthoni ellátásakor emelni kell a rövid hatású, elsősorban inhalált β_2 -receptor agonista hörgőtágító dózisát és/vagy adagolásának gyakoriságát (A bizonyíték).

A legmagasabb ajánlható adag rövid hatású β_2 -receptor agonista adagoló aeroszoból 3–400 μg 1–2 óránként, amíg a panaszok nem enyhülnek (17, 18). A mellékhatások (tremor, tachycardia, szívritmuszavarok) fokozódnak az adag emelésével (ilyenkor rövid hatástartamú antikolinerg hörgőtágító ipratropiummal kombinálhatjuk a β_2 -agonista aeroszolt). A β -sympathomimeticum adagjának óvatos titrálása javasolt, ha a beteg coronariabetegségben, balkamra-elégtelenségben szenved, vagy tudomásunk van korábbi szívritmuszavarokról.

Az ipratropium-bromid hatása megközelítően azonos a rövid hatástartamú β_2 -sympathomimeticumokéval, a két hörgőtágító kombinációja ajánlott a COPD akut exacerbatióiban (A bizonyíték). Ipratropium-bromid-monoterápia csak akkor ajánlható, ha a β_2 -receptor agonista aeroszol effektivitása gyenge, vagy a beteg nem tolerál nagy adagokat az utóbbi gyógyszerből (B bizonyíték) (17, 18).

Széles körű elterjedtségük ellenére a metilxantinok alkalmazása COPD-exacerbatióban ellentmondásos. Ma a metilxantinokat (teofillin vagy aminofillin) másodvonalbeli iv. terápiaként fogadják el, amennyiben a rövid hatású hörgőtágítók hatása elégtelen (B bizonyíték) (19). Hörgőtágító hatásuk csekély és nem konzisztens, ugyanakkor a mellékhatások gyakran súlyosak, ezért akut exacerbatióban mellőzésük javasolt.

6.4. GLÜKOKORTIKOSZTEROIDOK

A szisztémás hatású glükokortikoszteroidok meggyorsítják a gyógyulást és a légúti funkció visszatérését a kiindulási értékre a COPD akut exacerbatióiban (A bizonyíték) (20, 21, 22). Az emelt dóziszú hörgőtágító kezelés kortikoszteroiddal való kiegészítése különösen fontos akkor, ha a mért FEV₁ alacsonyabb a referenciaérték 50%-ánál.

Az ajánlott napi szteroidmennyiség 40 mg metilprednizolon 10 napon át (C bizonyíték) (23).

A COPD súlyos esetei kórházban kezelendők. A kórházi beutalás kritériumai a következők: a beteg zavart, aluszékony, nyugalmi légszomja van, a légzésszám >25/perc, a pulzusszám >120/perc, mélyülő cianózis, az inspiratorikus segédizmok használata. A tudatzavar önmagában, míg a többi tünetből kettő megléte indokol kórházi beutalást. Ugyanígy kórházi kezelés ajánlott akkor, ha a COPD exacerbatiójának súlyossága az előbbinél enyhébb ugyan, de a beteg súlyos COPD-ben szenved, jelentős kísérő betegségei vannak, új keletű ritmuszavar észlelhető, vagy otthoni ápolása felügyelete megoldhatatlan (24). Néhány beteg, a súlyos légzési elégtelenség okozta együttműködési képtelenség, kóma

miatt, közvetlenül intenzív osztályos felvételt igényel.

6.5. KONTROLLÁLT OXIGÉNTERÁPIA

Az oxigénpótlás az akut COPD-exacerbatio kórházi kezelésének a sarokköve. A cél: megfelelő oxigénszint elérése (PaO₂>60 Hgmm vagy SaO₂>90%), anélkül, hogy veszélyes PaCO₂-emelkedést okoznánk. Az oxigénkezelés megkezdését követően 30–60 perc múlva artériás vérgázvizsgálat szükséges annak megítélésére, hogy nem alakult-e ki szignifikáns CO₂-retenció, ill. acidózis.

Az oxigénpótlás súlyos esetekben gyakran, orrszonda helyett, csak maszkkal lehetséges.

6.6. NEM INVAZÍV GÉPI LÉLEGEZTETÉS (NIV)

Az intermittáló NIV csökkenti a respiratorikus acidózist (csökkenti a PaCO₂-t, emeli a pH-t), mérsékeli a légzésszámot, a dyspnoe súlyosságát és megrövidíti a kórházi tartózkodás idejét (A bizonyíték). Alkalmazásakor csökken az intubáció, a kontrollált gépi légzéstámogatás igénye (25). A NIV kudarca esetén az intubációt követően kontrollált gépi lélegeztetés vezetésére alkalmas osztály elérhető közelségben legyen!

IRODALOM

- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(Suppl 2):398S–401S.
- Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J*. 2003;41(Suppl):46S–53S.
- Sethi S, Evans N, Grant BJ et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;347:465–471.
- Sethi S. Infectious origin of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest*. 2000;117:380S–385S.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114–1121.
- Celli BR, MacNee W et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932–946.

COPD

9. Sethi S, Wrona C, Grant BJ et al. Strain-specific immune response to Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:448–453.
10. Stockley RA, O'Brien C, Pye A et al. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117:1638–1645.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. MCR Vision Inc 2006. www.goldcopd.com
12. Empfehlungen einer Expertkommission der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. *Chemother J.* 2002;11:47–58.
13. Sethi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med.* 2004;98:697–707.
14. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J.* 2001;17:995–1007.
15. Konkoly Thege M, Ludwig E és a Mikrobiológiai Munkacsoport. A nosocomialis Gram-negatív patogének, a Streptococcus pneumoniae és a Bacteroides fragilis meropenem és komparátorai iránti érzékenysége Magyarországon – prospektív, multicentrikus tanulmány. *Mikrobiológiai vonatkozások. LAM.* 2002;12(különszám):2–8.
16. Országos Epidemiológiai Központ. A 2006. évi antibiotikum rezisztencia adatai. www.oek.hu
17. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE et al. Management of exacerbations of COPD: a summary and appraisal of the published evidence. *Chest.* 2001;119:1190–1209.
18. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence base for management of acute exacerbations of chronic pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2001;134:595–599.
19. Duffy N, Walker P, Diamante F et al. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax.* 2005;60:713–717.
20. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P et al. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:407–412.
21. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354:456–460.
22. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:698–703.
23. Niewoehner DE, Erbland MR, Deupree RH et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Eng J Med.* 1999;340:1941–1947.
24. Emerman CL, Connors AF, Lukens et al. Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med.* 1989;18:523–527.
25. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7382):185.

7. COPD A HÁZIORVOSI GYAKORLATBAN

- A COPD hazánkban is jelentős mértékben aluldiagnosztizált betegség, kezelése is elmarad a szakmai irányelvekben javasolttól. A korai kórisme és az eredményes kezelés érdekében az ismeretek hatékonyabb terjesztése szükséges.
- A 40 év feletti dohányosok közül kerül ki a betegek 85–90%-a, ezért a háziorvos–tüdőgyógyász együttműködés lehet csak eredményes a korai felderítésben és a prevencióban (1, 3, 5).
- A betegség diagnosztizálásában és kezelésében, gondozásában a spirometria alapvető fontosságú, ezért el kell érni, hogy minden érintettnél megtörténjen ez a könnyen elérhető, egyszerű és olcsó vizsgálat.
- A COPD főleg az idősebb kor betegsége, melyet többször csak későn ismernek fel az ismertebb társbetegségek (pl. hipertónia, ISZB) árnyékában. Ezért a háziorvos-belgyógyász-kardiológus kooperációba be kell vonni a pulmonológusokat is.

A COPD napjainkban növekvő jelentősége két alapvető tényezővel hozható összefüggésbe. A meghatározóbb a betegség fő rizikófaktorának, a dohányzásnak az elterjedtsége, ami hazánkban kb. 3,5 millió aktív dohányost jelent. A másik az életkor növekedése és az idősebb korosztály számarányának bővülése, mivel a COPD főleg a 40 év felettek között fordul elő. A dohányosok 15–20%-ánál alakul ki a progresszív légúti funkcióvesztéssel jellemzett betegség, ami hazánkban közel félmillió embert érint. Nemzetközi statisztikai mutatók is a felnőtt lakosság 5%-a körüli értékeket jeleznek, így a 4-500 ezres hazai betegszám reális lehet. Ezzel szemben a tüdőgondozókban nyilvántartott esetszám 2007-ben 110 ezer volt, vagyis a tényleges esetek 25%-át ismerjük (2).

7.1. DIAGNOSZTIKA

A korai diagnózis az eredményes kezelés alapfeltétele, mivel a progresszív tüdőfunkcióromlás ekkor még hatékonyabban fékezhető. A figyelem felkeltése, a magas kockázatú betegek kiemelése és időszakos követése javasolt.

7.1.1. Légúti tünetek

A betegség leggyakoribb tünete a terhelésre fellépő nehézlégzés és a köhögés. A köhögést a beteg a dohányzás természetes következményének tartja, és ezért nem fordul orvoshoz. Fontos a rendszeresen köhögők alaposabb kikérdezése és vizsgálata. A 15–20 csomagév (1 doboz cigaretta elszívása 15–20 éven át) dohányzás bármely mellkasi panasz esetén fel kell keltse COPD gyanúját is.

Az effort dyspnoe csak akkor tudatosul a betegben, amikor a funkcióromlás előrehaladott és a légzési tartalékok közel fele (FEV_1 kb. 50%) már elveszett. A terhelésre fellépő légszomjat sokan az évek múlásával magyarázzák. A napi gyakorlatban használható a brit Medical Research Council (MRC) dyspnoeskálája, ami nemcsak a kórisme felállításában, hanem a betegség gondozásában is könnyen használható (7.1. ábra).

7.1.2. Spirometria

A COPD diagnosziához elengedhetetlen vizsgálat. Az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1) és az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (FVC) aránya alapján

lehet a légúti obstrukciót vélemezni. Mivel asztmában reverzibilis a hörgők szűkülete, ezért a hörgőtágító (2–400 μ g salbutamol) adását követően megismételt vizsgálat a kórjelző. Ha a postbronchodilatator FEV_1/FVC kisebb mint 0,7, a COPD diagnózisa felállítható. Ezt követően a FEV_1 értékei alapján történik a súlyossági fokozat megállapítása is (enyhe, mérsékelten súlyos, súlyos, nagyon súlyos). Így a spirometria a gyógyszeres kezelés beállításához és az állapot nyomon követéséhez is nélkülözhetetlen.

A spirometria egyszerű, olcsó, a háziorvosi praxisban is művelhető vizsgálat, de csak megfelelő minőségű műszerrel és alkalmazására kiképzett személyzettel ad megbízható eredményt. Bármely feltétel hiánya esetén nemcsak az alul-, hanem a túldiagnosztizálás torzításával is számolni kell. Jelenleg a spirometria rutinszerű művelése nem általános a hazai praxisokban, ezért a tüdőgyógyászati szakrendelések, tüdőgyógyászati konzíliumát kell igénybe venni, ahol az korlátozás nélkül hozzáférhető.

A kilégzési csúcsáramlás (PEF) mérése durva tájékozódásra alkalmas lehet, de nem helyettesítheti a spirometriát.

7.2. TÁRSBETEGSÉGEK

A 40 év feletti, főleg dohányos egyéneknél a COPD mellett több betegség is fennállhat. Leggyakrabban a hipertónia, ISZB és tüdőrák társulásával kell számolni. Ezekre a dohányzás önmagában is nagyobb esélyt teremt, de COPD esetén a tüdőrák és a szívbetegség rizikója tovább emelkedik. Ezért fontos, hogy a

7.1. ÁBRA A DYSPNOE SÚLYOSSÁGI FOKOZATAI

Fokozat	A dyspnoe mértéke
0.	csak erős terhelésre fullad
1.	sietéskor vagy lejtőn felfelé dyspnoe
2.	sík talajon csak lassabban tud menni kortársainál, vagy saját ritmusában sem tud tartósan sétálni
3.	100 m megtétele után fullad
4.	nem tud otthonról elmenni fulladás miatt
5.	nyugalomban is fullad

COPD

háziórosi gyakorlatban a szív-ér rendszeri betegségekhez hasonló hangsúlyt kapjanak a dohányzással szorosan összefüggő tüdőbetegségek, mint a COPD és a tüdőrák. Nemritkán találkozunk olyan esetekkel, amikor a mellkasi panaszok háttérben nem a cardiovascularis kórkép, hanem a COPD a meghatározó, de érdemi diagnosztikára (légzésfunkció, vérgáz) csak későn kerül sor.

A szívelégtelenség nemcsak a hipertónia, ISZB, hanem a COPD progressziója során kialakuló pulmonalis hipertónia következménye (cor pulmonale) is lehet.

A COPD patológiájában a krónikus gyulladás a meghatározó, ami a domináló légzőrendszeri elváltozások mellett szisztémás manifesztációt (pl. vázizom-diszfunkció, izomvesztés, osteoporosis, szív-ér rendszeri komplikációk) is eredményezhet. A szisztémás gyulladás egyik markere, a C-reaktív protein, ami COPD-betegek egy részében tartósan is magas lehet, az atherosclerosis kialakulását is elősegíti.

7.3. GYÓGYSZERES TERÁPIA

A bronchodilatátorok rendszeres alkalmazása a COPD-tünetek enyhítésének legfontosabb módszere. Leghatásosabb az inhalációs bevitel, de a technikát rendszeresen ellenőrizni kell. Hajtógáz asdagoló aeroszolok esetén előtét alkalmazása növeli a kis légúti depozíciót. Ha a rövid hatású antikolinerg és/vagy β_2 -agonista szerekkel a tüneti kontroll nem megfelelő, tartós hatású antikolinerg és/vagy β_2 -agonista inhalációs készítmények alkalmazandók, melyek csökkentik az akut exacerbatiók gyakoriságát és javítják az életminőséget. Ezek napi egy- vagy kétszeri alkalmazásával jobb compliance tartható fenn. Az orális teofillin-készítmények additív hörgőtágítást eredményezhetnek, de a gyakori mellékhatás és a szűk terápiás spektrum miatt csak az előző terápia nem kielégítő hatása esetén javasoltak. A porlasztóval (kompresszoros vagy ultrahangos) történő otthoni hörgőtágító kezelés drága, csak a súlyos COPD-betegek kis hányadánál javasolt, főleg exacerbatiók időszakában.

A kortikoszteroidok a COPD légúti gyulladást – szemben az asztmás gyulladással – csak nem kellő hatékonysággal képesek fékezni. Inhalációban alkalmazzuk magas dózisban. Súlyos (GOLD III–IV. stádium) esetekben indokolt adásuk, ha évente legalább 2–3 akut exacerbatio fordul elő. Ezen betegcsoportban – főleg tartós hatású β_2 -receptor agonistával kombinációban alkalmazva – hatékonyan csökkentik a heveny fellángolások számát, így hozzájárulnak a kórelfolyás mérséklődéséhez. Köptetők közül a karbocisztein- és acetilcisztein-készítmények – antioxidáns hatásuk miatt – produktív köhögés esetén megfontolandók.

A tartós gyógyszeres kezelés eredményességének, indikációjának elbírálására félévenként szakorvosi ellenőrzés javasolt.

7.4. OTTHONI OXIGÉNKEZELÉS

Akkor indokolt, ha az egyensúlyi állapotban lévő, súlyos COPD-betegnél tartós hypoxaemia áll fenn (az artériás vér parciális oxigénnyomása kisebb mint 55 Hgmm vagy a pulzoximetriával mért szaturáció 88% alatt van, illetve a PaO_2 55–60 Hgmm közötti értéke mellett a jobbszívfél-elégtelenség tüneteit észleljük). Fontos a kórházban kitértelt dozírozás (általában 1–2 l/min, legalább napi 16 órán át), mert csak a folyamatos használat mellett javul a túlélés, csökken a polycytaemia, és nem progrediál a pulmonalis hipertónia. A tudati állapot romlása esetén gépi légzéstámogatás igénye merülhet fel, ezért azonnal kórházba kell juttatni a beteget.

Dohányzás rontja az oxigénkezelés hatékonyságát, veszélyes is lehet, ezért a leszokás támogatásában feltétlenül eredményt kell elérni.

Az indikáció tartós fennállását félévenként vérgázvizsgálattal kell igazolni.

7.5. AKUT EXACERBATIO

Jelentős epizód a COPD-betegek életében, főleg a súlyos esetekben és téli időszakban gyakoribb. A tünetek tartós, több napon át észlelt rosszabbodása, ami a gyógyszerelés átmeneti megváltoztatását teszi szükségessé. Fokozódó dyspnoe, fokozódó mennyiségű és purulenciájú köpet hívja fel a figyelmet.

Akut exacerbatióban a gyors hatású bronchodilatátorok adagjának növelése mellett 10–14 napig orális szteroidot adunk napi 40 mg metilprednizolon formájában.

Antibiotikumot infekcióra utaló jelek társulása (pl. fokozódó mennyiségű és purulenciájú köpet, láz) esetén alkalmazunk a feltételezett kórokozó és a helyi rezisztenciaadatok alapján empirikusan. A széles spektrumú antibiotikumokat (légtúti fluorokinolonok) az elsődleges antibakteriális kezelésre nem reagáló vagy a kis tartalékokkal ($FEV_1 < 50\%$) rendelkező, súlyos COPD-betegekre célszerű tartalékolni, esetenként törekedni kell bakteriológia és rezisztencia alapján történő célzott kezelésre.

Az exacerbatio kórházi kezelése szükséges, ha a beteg állapota tovább romlik, vagy az alábbiakat észleljük: romló tudati állapot, aluszékonyság, fokozódó dyspnoe, cianózis, perifériás ödéma, súlyos társbetegségek, rossz szociális helyzet.

Az exacerbatio megelőzésére évente influenzaoltás javasolt. Bár kevesebb bizonyíték támogatja hatékonyságát COPD mellett, de súlyos esetekben 5–6 évente Pneumococcus elleni védőoltás is javasolt.

7.6. REHABILITÁCIÓ

Mivel a légúti obstrukció COPD esetén nem teljesen reverzibilis, gyógyszeres kezelés önmagában nem elegendő a panaszmentes életvitelhez. A légzőszervi rehabilitációval igazoltan

- csökken a dyspnoe;
- jobb funkcionális állapot érhető el nyugalomban és terheléskor;

- javul az egészségi állapottal összefüggő életminőség.

Azoknak a COPD-betegeknek kell elérhetővé tenni, akik a betegségük miatt korlátozottan érzik magukat napi tevékenységükben. Sarokköve az egyénileg előírt terheléses tréning, kiegészítve légzőgyakorlatokkal, étrendi javaslatokkal, gyógyszerelési és életvezetési tanácsokkal. Már az akut exacerbatio miatti hospitalizáció időszakában elkezdhető és tüdőgondozókban folytatható az optimálisan 8 hetes program. Az aktivitás megőrzése azt követően is fontos, ennek ellenőrzésében a háziorvos támogatása segíthet. Otthoni oxigénkezelésben részesülőknél is indokolt, a szükséges mobilitás folyékony oxigénnel biztosítható.

7.7. MEGELŐZÉS

A dohányzásról leszokás támogatásában a szükséges pszichés vezetés mellett a farmakoterápiás lehetőségek (nikotintartalmú szerek, bupropion, vareniklin) is rendelkezésre állnak, melyekkel a nikotinelvonás tünetei hatékonyan mérsékelhetők. Mivel legfeljebb 3 hónapig szedhetők, és ezalatt a dohányzás teljesen el kell hagyni, jelentős anyagi többletkiadást nem kell viselni a betegnek. A leszokást segítheti, ha a beteg szembesül csökkent spirometriás értékeivel már a betegség korai stádiumában, mielőtt a lényeges panaszok megjelenének. Tudomására kell hozni azt a fenyegető tény, hogy ennek gyors ütemű romlása várható, ha nem hagy fel a dohányzással. Ezért fontos, hogy valamennyi 40 év feletti köhögő dohányosnál időszakos spirometriás vizsgálat is történjen. Tüdőgyógyászati szakrendelésen ezzel egy időben mellkasröntgen is készülhet, ami a tüdőrák korai felismerését is segítheti. Ezen gyakorlat támogatása a háziorvosok szerepvállalása nélkül nem lehet sikeres, mert ezt a veszélyeztetett csoportot ők tudják hatékonyan elérni és a megfelelő segítséghez hozzájuttatni. Hazai spirometriás szűrés is igazolta, hogy célzott vizsgálattal hatékonyan – 10% feletti találati aránnyal – lehet a COPD-t diagnosztizálni (4).

COPD

IRODALOM

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006.
www.goldcopd.com
2. A pulmonológiai intézmények 2007. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 2006, Budapest.
3. Bellamy D, Brooker R. COPD az alapellátásban. Springmed, Budapest, 2006.
4. Somfay A, Jeney E. Spirometriás szűrés COPD-ben országos reprezentatív minta alapján. Medicina Thoracalis. 2006;59:2-6.
5. Háziorvostani Szakmai Kollégium. A felnőttkori krónikus obstruktív légzőszervi betegségek (COPD) háziorvosi ellátása. Háziorvos Továbbképző Szemle. 2007;12:633-638.

*Az irányelvről további információk kérhetők:
dr. Böszörményi Nagy György
Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
Budapest, Pihenő út 1.; e-mail: bngy@koranyi.hu*

Szerkesztette: Böszörményi Nagy György (Budapest)
Az ajánlás kidolgozásában részt vett: Balikó Zoltán (Pécs),
Kovács Gábor (Budapest), Magyar Pál (Budapest), Somfay Attila
(Szeged), Szilasi Mária (Debrecen), Strausz János (Budapest)