

Szilasi Mária dr., DEOEC Tüdőgyógyászati Klinika, Debrecen

A krónikus obstruktív tüdőbetegség, mint kezelhető betegség

A KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉG (COPD) PREVALENCIÁJÁT TEKINTVE NÉPBETEGSÉGNEK SZÁMÍT, MIVEL SÚLYOS NÉPEGÉSZSÉGÜGYI PROBLÉMÁT OKOZ, ÉS TENDENCIÁJÁT TEKINTVE A JÖVŐ NAGY KIHÍVÁSA. A COPD-S BETEGEK FELKUTATÁSÁRA, A DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSÁRA ÉS KEZELÉSÉRE SZOLGÁLÓ, NEMRÉGIBEN MEGÚJULT GOLD IRÁNYELVEKBE A BETEGSÉG DEFINÍCIÓJÁT KIEGÉSZÍTETTÉK A „MEGELŐZHETŐ ÉS KEZELHETŐ” KITÉTELLEL, RÁIRÁNYÍTVA EZZEL A FIGYÉLMET A BETEGEK MINÉL HATÉKONYABB KEZELÉSÉNEK FONTOSSÁGÁRA.

Epidemiológia

Az elmúlt száz évben drámai változások történtek azokban a betegségekben, amelyek leginkább befolyásolják az emberiséget, főként a fejlett világban. Míg korábban az infekciók, majd a szívbetegség volt a vezető halálozási ok, ma világszerte a COPD a morbiditás és mortalitás egyik vezető és egyre növekvő oka. A COPD népbetegségnek számít, a felnőtt európai lakosságra számított 5-6%-os prevalencia alapján. Mivel a betegség a felnőtt lakosságot nagyarányban érinti, prevalenciája emelkedik, így az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a 2006-os évet a COPD elleni küzdelem évének nyilvánította. Világviszonylatban a becslések szerint 1990 és 2020 között a COPD, mint vezető halálozási ok, a hatodik helyről a harmadikra ugrik [5]. A betegséget úgy tekintik, mint fő globális közösségi egészségügyi problémát, súlyos egészségügyi és gazdasági terhekkel.

Definíció

A COPD olyan kóros állapot, amelyet progresszív, irreverzibilis vagy részlegesen reverzibilis, krónikus bronchitisszel és/vagy emphysemával kapcsolatos krónikus áramláskorlátozottság jellemez. A betegség két fő típusa a krónikus bronchitis és az emphysema, amelyekre jellemző, hogy az áramláskorlátozott-

ság progresszív és összefüggésbe hozható különböző inhalatív károsító anyagok hatására kialakuló gyulladásos reakciókkal [1, 2]. A betegség kialakulásában a dohányzásnak döntő szerepe van, jöllehet a dohányzóknak „csak” mintegy 15-20%-ában alakul ki COPD. A betegség progresszív jellegű, a legfontosabb tünete a lassan, fokozatosan kialakuló, kezdetben csak terhelésre jelentkező dyspnoe, amelyhez a beteg hozzászokik, és emiatt csak akkor jelentkezik orvosnál, amikor az már a napi tevékenységében korlátozza. A COPD epidemiológiai adatai a valódi előfordulást alábecsülik, mivel már klinikailag megjelenő és diagnosztizált eseteket tartalmazzák. A hazai adatok mutatják, hogy az újonnan diagnosztizált betegek nem elhanyagolható hányada súlyos COPD-ben, illetve az esetek egy részében már a betegség okozta légzési elégtelenségben szenved, amely a túlélést jelentősen korlátozza.

COPD kezelési elvek

Jelenleg a COPD kezelésének alapját világszerte a GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) ajánlás szerint végzik. E mellett nemzeti és nemzetközi tüdőgyógyász társaságok útmutatói is megjelentek, és az elmúlt évek során több alkalommal módosításra kerültek.

A GOLD definíciója szerint a COPD megelőzhető és kezelhető betegség, pulmonális és extrapulmonális hatásokkal [3]. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy a COPD megelőzhető és kezelhető, azonban a kifejlődött betegség már nem gyógyítható. A COPD definíciójának „megelőzhető és kezelhető” kitételrel történő kiegészítése egyre jobban ráirányítja a figyelmet a COPD-s betegek minél hatékonyabb kezelésének fontosságára [4].

A COPD-gondozás négy eleme:

- ✦ a betegség felmérése és monitorozása,
 - ✦ a kockázati tényezők csökkentése,
 - ✦ a stabil állapotú COPD gondozása,
 - ✦ az exacerbációk kezelése.
- ### A terápiás célok COPD-ben:
- ✦ a légúti obstrukció reverzibilis komponensének befolyásolása,
 - ✦ a fokozott nyáktermelés csökkentése,
 - ✦ a dinamikus hiperinfláció mérséklése,
 - ✦ az akut exacerbációk számának és súlyosságának csökkentése.

A COPD kezelésének elsődleges lépése a rizikótényezők csökkentése, a dohányzásról történő leszokás, gyógyszeresen pedig hörgőtágító kezelés, amely a tünetek enyhítésére irányul. E mellett nagyon fontos a betegek hosszú távú gondozása, rehabilitációja. Mindez a betegek számára igen fontos életminőség, és a terhelhetőség javítását célozza.

A rizikótényezők csökkentése

A COPD kialakulásában meghatározó tényező a különböző környezeti károsító anyagok, gőzök, gázok belegzése. A COPD kezelésének első lépése a dohányzás, a foglalkozási tényezők, az ipari porok, a kémiai ágensek, a levegőszennyeződés, a lakáson belüli károsító tényezők csökkentése.

A dohányzás az egyik legfontosabb és megelőzhető etiológiai tényező a COPD kialakulásában. A dohányzásról való leszoktatás első lépése a dohányosok megfelelő felvilágosítása és ehhez szükséges a széles körű társadalmi propaganda is. A COPD megelőzésének leghatékonyabb módja a dohányzás abbahagyása. A dohányzás elleni küzdelem két legfontosabb eleme a dohányzás lehetőségének megnehezítése és a dohányzásról való leszokás megkönnyítése. A beteg dohányzási szokásainak, az addikció mértékének, a leszokás motivációjának, az elhatározás súlyának ismeretében egyénre szabott leszokási és nyomon követő tanácsadással, valamint gyógyszeres (nikotinpótló és antidepresszáns bupropion) kezeléssel kiegészített leszoktatási program akár 20-30%-os tartós dohányzásról való leszokást is eredményezhet. Újabbban a vareniklin – amely nikotinmentes gyógyszeres terápia – jelent újabb, hatékony lehetőséget (6).

Gyógyszeres kezelés

A betegség kezelése a klinikai súlyossági fok függvénye. A súlyosságot a légzésfunkciós státus határozza meg. A gyógyszeres kezelés a súlyosságnak megfelelően lépcsőzetesen épül fel (1. és 2. táblázat). A COPD tüneti kezelésében a hörgőtágítók kiemelt szerepet kapnak. A javasolt hörgőtágítók az antikolinerg szerek, a béta-2-agonisták, a teofillin és ezek kombinációi. A folyamatos, rendszeres kezelés a hosszú hatású hörgőtágítókkal hatékonyabb és kényelmesebb, de költségesebb terápi-

át jelent, mint a rövid hatású hörgőtágítók alkalmazása. A hörgőtágítóknak a jelenlegi terápiás bizonyítékok alapján a betegség prognózisát befolyásoló hatásuk nincs, a tüdőfunkció folyamatos romlása rendszeres használatukkal sem előzhető meg. Ennek ellenére a COPD tüneti kezelésében a hörgőtágítók központi szerepet játszanak. Mikor a hörgőtágító kezelést elindítjuk, próbáljuk a legoptimálisabb formát kiválasztani, elsősorban a porinhalációs terápiát kell előnyben részesíteni. Az inhalatív hörgőtágítók esetében a belégzők helyes alkalmazása alapvető a hatás kialakulásához. Az idősebb COPD-s betegek nehezebben sajátítják el még az egyszerű adagoló aeroszolok megfelelő használatát is, ezért a viziteken gyakran kell a helyes technikát ellenőrizni.

Béta-agonisták

A béta-agonisták a különböző sejtek intracelluláris cAMP tartalmának emelése révén fejtik ki hörgőtágító hatásukat. A béta-receptor-agonisták hörgőtágító hatása lényegesebben hatékonyabb asztmában, mint COPD-ben. A rövid hatású béta-receptor-agonista szereket régóta használjuk COPD kezelésében. Az obstruktív légúti betegségek esetében minden súlyossági fokban javasolható az inhalációs rövid hatású béta-agonista szükség szerint történő alkalmazása. Intermittáló esetekben elegendő is lehet, mérsékelt súlyos, súlyos és nagyon súlyos megbetegedésekben azonban emellett rendszeres hosszú hatású inhalációs hörgőtágító terápiára van szükség, amely lehet béta-agonista készítmény.

A hosszú hatású inhalációs béta-agonisták még számos egyéb jótékony hatással is rendelkeznek COPD-ben: gátolják a légúti simaizomzat proliferációját és egyes gyulladásos mediátorok felszabadulását, elősegítik a mucociliaris funkciót, illetve csökkentik a neutrophil sejtek akkumulációjának és aktivációjának mértékét (7).

A hosszú hatású béta-2-agonisták, mint a formoterol és a salmeterol,

legalább 12 órán át tartó hatástartamuk miatt alkalmasak a COPD-s betegek fenntartó kezelésére. A rendelkezésünkre álló két hosszútartású béta-2-agonista a COPD II. súlyossági lépcsőjétől használhatók. Az inhalált béta-2-agonisták terápiás dózisa COPD-ben biztonságosak. Nyugalmi sinus tachycardia vagy arrhythmia csak nagyon érzékeny betegekben alakul ki, illetve fokozódhat a meglévő tremor.

Antikolinerg szerek

Az antikolinerg szereket már régóta alkalmazzák az obstruktív légúti betegség kezelésére a történelmi nadragulya-preparátumoktól az újonnan kifejlesztett ipratropium, oxitropium és tiotropium készítményekig. Az antikolinerg szerek hatásmechanizmusa a COPD pathomechanizmusában legfontosabb szerepet játszó fokozott kolinerg tónus blokkolása. Receptor szinten az antikolinerg gyógyszerek az endogén acetilkolin kompetitív antagonistái. Öt különböző muszkarin receptor ismeretes, amelyek közül az M₁, M₂ és M₃ mutathatók ki a humán légutakban. Az M₁-receptor a paraszimpatikus ganglionokban található, ingerlése hörgőgörcsöt vált ki. Az M₃ a hörgők simaizomzatában és a nyáktermelő mirigyekben található, ingerlése bronchus-konstriktiót és fokozott nyáktermelést okoz. Az M₂-receptor preszinaptikusan helyezkedik el, és a kolinerg válasz visszacsatolásos gátlásában vesz részt – így ingerlése gátolja a kolinerg hörgőgörcs kialakulását, és utat nyit a bronchodilatációnak.

Több készítmény van világszerte forgalomban. Az ipratropium bromid, mint rövid hatású szer, naponta többszöri, legalább 3-4-szeri adagolást igényel. A hosszú hatású tiotropium affinitása mindhárom muszkarin receptorhoz hasonló, mégis az M₁- és M₃-receptorokról igen lassú, az M₂-ről viszont gyors a disszociációja. Ezek a különbségek okozzák a vegyület kinetikai szelektivitását az M₁- és M₃-receptorokhoz, illetve eb-

1. TÁBLÁZAT: A KRÓNIKUS OBSTRUKTÍV TÜDŐBETEGSÉGBEN (COPD) ALKALMAZOTT HÖRGTÁGÍTÓ ÉS GYULLADÁS-CSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK FORMÁI.

GYÓGYSZER	ADAGOLÓ BELÉGZŐ*: MDI DPI (µG)	INHALÁCIÓS OLDAT (MG/ML)	ORÁLIS ADAGOLÁS	INJEKCIÓS AMPULLA (MG)	HATÁSTARTAM (ÓRA)
Rövid hatású béta-2-agonisták					
fenoterol	100-200 (MDI)	1	0,05%-os szirup		4-6
salbutamol	100, 200 MDI és DPI 400, 500 DPI	5	5 mg-os tabl. és 0,024%-os szirup	0,1, 0,5	4-6
terbutalin			2,5, 5 mg-os tabl.	0,2, 0,25	4-6
Hosszú hatású béta-2-agonisták					
formoterol	4,5-12 (MDI és DPI)				12
salmeterol	25-50 (MDI és DPI)				12
Rövid hatású antikolinergikumok					
ipratropium bromid	20 (MDI)	0,25-0,5			6-8
Hosszú hatású antikolinergikumok					
tiotropium	18 (DPI)				24
Rövid hatású béta-2-agonisták és antikolinergikumok kombinációja					
fenoterol/ipratropium	200/80 (MDI)	1,25/0,5			6-8
Elhúzódo hatású xantin-származékok					
aminophillin			200-600 mg-os oldat	240	max. 24 (ezen belül változó)
theophillin			100-600 mg-os oldat		max. 24 (ezen belül változó)
Inhalációs kortikoszteroidok					
beclomethason	50-400 (MDI és DPI)	0,2-0,4			
budesonid	100, 200, 400 (DPI)	0,20, 0,25, 0,5			
fluticason	50-500 (MDI és DPI)				
triamcinolon	100 (MDI)	40		40	
Hosszú hatású béta-2-agonisták és inhalációs kortikoszteroid kombinációk					
formoterol/budesonid	4,5/80, 160 (DPI), 9/320 (DPI)				
salmeterol/fluticason	50/200, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
Szisztémás hatású kortikoszteroidok					
prednisolon			5-50 mg-os tabl.		
metilprednisolon	10-2000 mg		4, 6, 16 mg-os tabl.		

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

ből adódik hosszú hatástartama és látványos hatékonysága. Az M₃-receptorokhoz való hosszan tartó kötődés következménye az elhúzódo hörgőtágulat, amelynek következtében a tiotropium bromidot elegendő naponta egyszer alkalmazni (8). A tiotropium bromid inhalációval jut a tüdőbe egy Spiriva Handihaler nevű

készülék segítségével, amelyet kifejezetten COPD-ben szenvedő betegek számára fejlesztettek ki, és különböző belégzési légáramlások esetében vizsgáltak, amely lehetővé teszi, hogy bármilyen súlyossági fokú betegségben szenvedők használják. Jelen tudásunk szerint a hosszú hatású antikolinerg szerek a leg-

perspektivikusabb készítmények a COPD kezelésében.

A klinikai vizsgálatok során az antikolinergikumokat placebóval, béta-2-agonistákkal és egymással hasonlították össze. Vizsgálták a légzésfunkció eredményét, a légszomjat, az exacerbációk gyakoriságát, az életminőséget és a rehabilitáció so-

2. TÁBLÁZAT: A COPD I-IV. SÚLYOSSÁGI FOKOZATAIBAN AJÁNLOTT FENNTARTÓ KEZELÉS (1)

Sebészi kezelés?			
Tartós oxigénkezelés (krónikus légzési elégtelenség esetén)			
Inhalációs glükokortikoidok (a megelőző évben ≥ 3 exacerbáció)			
Egy vagy több elhúzó hatású hörgőtágító adása, légzésrehab.			
Rövid hatású anticholinergikum és/vagy béta-2-agonista szükség szerint			
A kockázati tényezők kerülése (dohányzás!), influenza vakcináció			
FEV ₁ $\geq 80\%$ tünetmentes	50% \leq FEV ₁ $< 80\%$ tünetmentes vagy panaszos	30% \leq FEV ₁ $< 50\%$ panaszos	FEV ₁ $< 30\%$ vagy krónikus légzési vagy jobb szívfelelég.
Igazolható légúti obstrukció FEV ₁ /FVC $< 70\%$			
I. enyhe	II. középsúlyos	III. súlyos	IV. nagyon súlyos

rán észlelhető terhelési toleranciát, az utóbbi időben a hosszú hatású béta-2-agonisták és antikolinergikumok kombinációját vizsgálták a hatékonyság megítélésére. Vincken és mtsai (9) vizsgálatai hosszú távú tapasztalatokkal támasztották alá, hogy az új, naponta egyszer inhalálható, antikolinerg hatású tiotropium hörgőtágító hatása felülmúlja a COPD kezelésére széles körben alkalmazott ipratropiumot. Az eredmények amellett szólnak, hogy az egyéves tiotropium kezelés hatására szignifikánsan javult a légzésfunkció, enyhült a légszomj, ritkultak a betegség akut exacerbációi és folyamatossá vált az életminőség javulása. További tanulmány a COPD-s betegek napi egyszer adott salmeterollal történő 6 hónapig tartó kezelésének eredményéről számol be, amelyben a napi egyszer adott tiotropium hatékonyabbnak bizonyult (10).

Tekintve, hogy a COPD-ben a különböző hatásmechanizmusú hörgőtágítók bizonyítottan sikeresen kombinálódnak, felmerült a tiotropium hosszú hatású béta-agonistával való együttes adásának kérdése is. Az eddigi eredmények alapján mérsékelten súlyos és súlyos COPD-ben tiotropium és a hosszú hatású béta-agonista formoterol kombinációjával nagyobb bronchodilatator hatás volt elérhető, mint a két szer bármelyikének önálló adásával. Dusser és

mtsai (11) vizsgálatukban (MISTRAL) igazolták, hogy a tiotropium csökkentette az exacerbációkat, az exacerbációk rövidebb ideig tartottak. A tiotropiumot használó betegek közül kevesebben kerültek kórházba, és rövidebb ideig tartott a kórházi ápolásuk, mint a placebót alkalmazóké, de a különbség nem volt szignifikáns. A tiotropium csökkentette a nem tervezett orvosi vizitek számát, a telefonos konzultációkét és ezeken a betegeknél kevesebb alkalommal volt szükségük dyspnoe csökkentő hörgőtágító készítményre (12). Több vizsgálatban mérték a tiotropiumnak a beteg terhelhetőségére, a légzésrehabilitációs kezelés eredményességére, a dyspnoe mértékére és az életminőségre gyakorolt hatását. A vizsgálat igazolta, hogy a heti háromszori terheléssel járó 8 hetes légzésrehabilitációs tréningnek a terhelhetőségre és a dyspnoera gyakorolt kedvező hatása a tiotropium csoportban a tréning befejezése után 12 héttel is megmaradt (13).

Theophyllin származékok

A non-szelektív foszfodészterázgátlók közül a leggyakrabban alkalmazott készítmények a theophyllin és az aminophyllin. A légúti simaizomsejtek cAMP tartalmának emelése révén vezetnek hörgőtágulathoz. A theophyllin szűk terápiás ablaka

miatt szérumszint meghatározásokkal célszerű beállítani a nyújtott hatású készítmények napi adagját. A kívánt szérumszint 8-12 $\mu\text{g/ml}$. A theophyllin metabolizmusát számos tényező és a gyakran alkalmazott gyógyszerek jelentősen befolyásolják, ezért a gyógyszer dózísát egyénileg kell beállítani. A gyógyszer metabolizmusa idős, hypoxiás betegekben lelassul, a dohányos betegekben a metabolizmus felgyorsul. COPD-ben monoterápiában való alkalmazásuk nem ajánlott, inhalált béta-2-agonistákkal és antikolinerg szerrel kombinációban javasolt (14, 15).

Inhalációs szteroid kezelés

A gyulladásgátló gyógyszerek közül COPD-ben csak a kortikoszteroidoknak van létjogosultságuk. Az inhalációs kortikoszteroid terápia bevezetése COPD-ben a következő esetekben javasolt: amennyiben a FEV₁ nem éri el a kívánt értéket 50%-át, gyakori antibiotikus és szisztémás kortikoszteroid terápiát igénylő akut exacerbációk esetén, illetve amennyiben inhalatív kortikoszteroid terápia mellett klinikai vagy légzésfunkciós javulás dokumentálható. Az egyéb esetekben alkalmazott inhalatív kortikoszteroid terápia létjogosultságát tekintve ellentmondó vélemények ismertek (16).

Fix kombinációs készítmények

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az elhúzódozó béta-2-agonista készítmények+inhalációs kortikoszteroid kombináció hatásosabb, mint a gyógyszerkombináció összetevőinek hatása külön-külön, szinergista hatással rendelkeznek COPD-ben. Az elhúzódozó hatású béta-2-agonista és az inhalatív kortikoszteroidok kombinációja a bronchialis obstrukciót, a panaszokat, az exacerbációk gyakoriságát hatásosabban csökkenti, mint a gyógyszerkombináció összetevői külön-külön [17].

A legutóbbi vizsgálatok próbálták bizonyítani azt a feltételezést, hogy a LABA (salmeterol) és ICS (fluticason propionate) kombinációja csökkenti a légúti gyulladás intenzitását a hörgőbiopsziás mintákban, és indukált köpetben megjelenő sejtszámokban és a gyulladásos mediatorok mennyiségében [18]. A vizsgálat meggyőzően bizonyította, hogy a jelenleg is elérhető salmeterol, fluticason propionat kombináció csökkenti a légúti gyulladás intenzitását. A gyulladáscsökkentő hatást jelentős légúti funkciójavulás kísérte. 2006 tavaszán ismertetett TORCH-vizsgálat a salmeterol/fluticason propionat kombináció mortalitásra, légúti funkcióromlásra kifejtett hatását figyelték 3 éven át [19]. A vizsgálat igazolta, hogy a salmeterol/fluticason kombináció a panaszokat, az exacerbációk gyakoriságát, és a szisztémás kortikoszteroid-igényt jobban csökkentette, a légzésfunkciót hatásosabban növelte, mint a salmeterol vagy fluticason külön-külön. Az össz mortalitásra kifejtett hatása a kombinációnak 17% volt a kontrollhoz képest. A TORCH-vizsgálat eredménye megerősítette a LABA/ICS kombináció indikációját a súlyos, gyakran exacerbálódo COPD-csoportban.

Egy frissen közölt tanulmány során súlyos és nagyon súlyos COPD-ben, kis beteganyagban, az inhalatív tiotropium és inhalatív salmeterol/fluticason fix kombinációjának együttes

adása a mélyponti FEV₁-érték javítása szempontjából szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a két szer bármelyike monoterápiában [20].

A formoterol és budesonid kombinált kezeléssel kapcsolatos első eredményeket egy 12 hónapos, randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, *Szafrański és munkatársai* által végzett [21] multicentrikus felmérés szolgáltatta, amely 812 középsúlyos és súlyos COPD-s beteget vizsgált, napi 2x4,5 µg formoterol/2x160 µg budesonid, vagy napi 2x200 µg budesonid, vagy napi 2x4,5 µg formoterol vs. placebo adása mellett.

A formoterol/budesonid kombinált kezelés a placebohoz képest 15%-kal, az egyedüli budesonid kezeléshez képest 9%-kal, az egyedüli formoterol kezeléshez képest pedig 1%-kal javította a FEV₁ értékét. A felmérés egyik legfontosabb eredménye volt, hogy az észlelt légzésfunkciós értékbeli javulás a felmérés 12 hónapja során végig fenntartható volt.

Még lényegesebb eredmény volt, hogy a formoterol/budesonid kombinált kezelés hatására szignifikánsan csökkent a betegek átlagos tünet súlyossági pontértéke az egyedüli budesonid vagy formoterol kezeléshez képest, 12%-kal emelkedett a nehézlégzéstől mentes napok száma a placebohoz képest, és 14%-kal emelkedett a panaszok miatti felébredésektől mentes éjszakák száma a placebohoz képest. Emellett a kombinált formoterol/budesonid kezelés csaknem a felére csökkentette a rohamoldó szerrel történő inhalációk számát, javította a betegek életminőségét, valamint szignifikánsan csökkent az exacerbációk száma is.

Calverley és munkatársai által végzett [22], egy másik hasonló, randomizált, kettős vak, aktívan kontrollált 1022 középsúlyos és súlyos COPD-s beteget vizsgáló felmérés során ugyancsak a kombinált formoterol/budesonid kezelés hosszútávú (12 hónap) hatását értékelték. A korábban végzett kombinációs kezeléssel kapcsolatos felmérésekhez képest lényeges különbség volt, hogy a betegek for-

moterol és per os prednisolon előkezelést kaptak abból a célból, hogy a beteganyagban a kombinált kezelés mellett észlelhető változások pontosabban legyenek mérhetőek a kórkép kiindulási súlyosságához, mérsékelve a felmérés megkezdése előtti terápiás különbségekből fakadó torzítást.

A formoterol/budesonid kombinációs kezelés mellett az átlagos FEV₁ 14%-kal magasabb maradt a placebohoz képest, 11%-kal magasabb maradt az egyedüli budesonid kezeléshez képest, és 5%-kal magasabb maradt az egyedüli formoterol kezeléshez képest. A formoterol/budesonid kezelés szignifikánsan javította a betegek általános egészségi állapotát. A kombinációs kezelés hatására szignifikánsan jobban megnyúlt az első orvosi beavatkozást is igénylő exacerbációig eltelt idő, az első exacerbáció kialakulásáig eltelt idő, ugyancsak szignifikánsan csökkent az első exacerbáció kialakulásának rizikója is, számottevően csökkent az egy év alatt betegenként észlelt súlyos exacerbációk száma, és szignifikánsan mérséklődött az átlagos exacerbációs ráta is, valamint az orális szteroid kezelések száma is.

Mindezen szempontok alapján a kombinációs kezelés hatására kialakuló tartós bronchodilatáció, életminőség javulás, és exacerbációbeli csökkenés mindenképpen jelentős áttörést eredményezett a COPD kezelésében. A mai felfogás szerint a tartós kezelés hatását – beleértve a rehabilitációs eljárásokat is – nemcsak és nem is elsősorban a FEV₁ javulása alapján kell megítélnünk, hanem a tüdő felújítása csökkentésének, az inspiratorikus kapacitásnak, a terhelési toleranciának és főként a beteg életminőségének, hosszú távon pedig a túlélés javulásának figyelembevételével kell értékelnünk. Jól ismert, hogy a FEV₁ rosszul korrelál a tünetek súlyosságával. A testtömegindexet, a dyspnoet, a tüdőfunkciót, az exacerbációk előfordulását, az egészséggel összefüggő életminőséget magában foglaló „többdimenziós” mérőszám, a BODE-index

változása jobban informál a terápia hatékonyságát illetően, mint a FEV₁ változása, alkalmazása azonban még korántsem mondható általánosnak. Légzésmechanikai szempontból fontos a COPD-s beteg hiperinflációjának csökkentése (hosszú hatású inhalációs hörgőtágítók), amely mérsékli a fokozott légzési munkát, enyhíti a dyspnoet és javítja a terhelési toleranciát. Ezek a hatások a FEV₁ javulása nélkül is bekövetkeznek.

A COPD-ben ma már igazoltnak tekinthető alacsony fokú szisztémás gyulladás, és részben egyéb tényezők magyarázhatják a COPD számos komorbid manifesztációját, mint például az izomsorvadást, a diabetes mellitust és a COPD-ben gyakori kardiovaszkuláris betegségeket, amely utóbbiak a COPD-ben a leggyakoribb

hatásokként szerepelnek. Többször is említést nyert az a jól ismert adat, hogy 10%-os FEV₁-csökkenés 28%-kal növeli a kardiovaszkuláris halálozást. A COPD megelőzésében és progressziója csökkentésében tehát nemcsak a pulmonológusok, hanem a kardiológusok és más szakterületek képviselői is érdekeltek.

A következő néhány évben várhatóan további vizsgálatok fogják tisztázni, hogy rendelkezünk-e már olyan gyógyszerrel, amellyel lassíthatjuk betegeink egészséggel összefüggő életminőség romlását [23].

Megbeszélés

A COPD-t ma már nem kezeletlen degeneratív betegségnek tartjuk, hanem olyannak, amelynek korszerű kezelésével a prognózis kevésbé

súlyos. A gazdasági terhek miatt egyre nagyobb az igény a költség-hatékony kezelésekre. A COPD a legújabb nemzetközi ajánlások definíciója alapján „megelőzhető és kezelhető” krónikus tüdőbetegség, ami ráirányítja a figyelmet a COPD-s betegek minél hatékonyabb farmakológiai kezelésének fontosságára.

A betegség kezelésének alapvető célja a mortalitás csökkentése. Napjainkban, a bővülő inhalációs gyógyszeres lehetőségek birtokában a COPD-ben szenvedő betegek életminősége javítható, a betegség progressziója lassítható, az exacerbációk száma, illetve a mortalitás csökkenthető – a dohányzásról történő leszokás elsődleges fontossága mellett – fix kombinációként alkalmazott inhalációs hörgőtágító és gyulladásgátló terápiával.

Irodalom

- Böszörményi Nagy Gy. és mtsai. A COPD diagnosztikája és kezelése. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2004.
- Magyar P, Hutás I, Vastag E. Pulmonológia. Medicina, Budapest 2002; 191.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. NHLBI/WHO Workshop report. www.goldcopd.com
- Tamási L, Gyulai N, Győri Zs. és mts. A COPD „kezelhető” betegség – Esetismertetés. Med Thor 2006; 59 (6): 217–221.
- Murray C, Lopez A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498–1504.
- Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA. Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5 year mortality: A randomised clinical trial. Ann Intern Med 2005; 142: 233–239.
- Johnson M, Rennard S. Alternative mechanisms for long-acting β_2 -adrenergic agonists in COPD. Chest 2001; 120: 258–270.
- Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. Chest 2000; 117: 635–65.
- Vincken W, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 years treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 20: 209–216.
- Mahler DA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957–965.
- Cazzola M, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther 2004; 17: 35–39.
- Dusser D, et al. On behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J 2006; 27: 547–555.
- Casaburi R, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005; 127: 809–817.
- Vastag E. A stabil COPD kezelése. Med Thor 2004; 57: Suppl.
- Karpel J, et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus béta2-agonist and the combination of all three in patients of COPD. Chest 1994; 105: 1089–1094.
- Pauwels R, et al. Long term treatment with inhaled budesonid in persons with mild COPD. NEJM 1999; 340: 1948–1953.
- Sin DD, Man SF. Corticosteroids and adenoceptor agonists: The compliments for combination therapy in chronic airways diseases. Eur J Pharmacol 2006; 533: 28–35.
- Barnes NC, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 736–743.
- Calverley PMA, et al. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (TORCH) NEJM 2007; 356: 775–789.
- Carrola M, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe to-very-severe COPD. Pulm Pharmacol Ther 2006; July 7.
- Szafrański et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 74–81.
- Calverley et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 22: 912–919.
- Decramer M, et al. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial COPD: J Chronic Obstructive Pulmonary Dis, 2004; 1(2): 303–312.