

Az asthma bronchiale kezelése

Böszörményi Nagy György

Az asthma bronchiale nem gyógyítható, de hatásosan kezelhető betegség. Az inhalációs kortikoszteroidok, majd az elhúzódozó hatástartamú β_2 -receptor-agonista aeroszolok megváltoztatták a betegség klinikai képét: a krónikus légzési panaszok jelentősen enyhültek. Ma a farmakoterápia a teljes tünetmentesség elérését célozza, amely az inhalációs kortikoszteroidok és az elhúzódozó hatástartamú β_2 -receptor-agonisták kombinációját tartalmazó aeroszolok alkalmazásával valósítható meg.

asthma bronchiale, inhalációs kortikoszteroid, elhúzódozó hatástartamú β_2 -agonista aeroszol

TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

Although it has no cure, bronchial asthma can be efficiently treated. The use of inhaled corticosteroids and, more recently, long-acting β_2 -agonist aerosols have produced extraordinary improvement in clinical outcomes, particularly in relation to chronic breathing complaints. Today the aim of pharmacotherapy is to achieve a symptom-free state by the combined administration of long-acting β_2 -agonist and inhaled corticosteroids in the form of aerosol.

bronchial asthma, inhaled corticosteroid, long-acting inhaled β_2 -agonist

dr. Böszörményi Nagy György (levelezési cím/correspondence): Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pulmonológiai Klinika, Budapest/National Korányi Institute for Tuberculosis and Pulmonology and Semmelweis University Faculty of Medicine, Clinic of Pulmonology; H-1529 Budapest, Pihenő út 1.

Érkezett: 2005. július 28. Elfogadva: 2005. október 18.

Az asthma bronchiale etiológiájáról és kórfejléséről hiányosak az ismereteink, a betegség oki kezelése nem lehetséges, ezért nem gyógyítható ugyan, de hatásosan kezelhető.

Az elmúlt 30 évben a betegség klinikai képe átalakult: súlyos, elhúzódozó, az életet fenyegető asthmás légzészavart alig látunk, az enyhe és középsúlyos esetek pedig többségükben tünetmentessé tehetőek. A változást az asthma bronchiale mortalitási „csúcsai” előzték meg az ipari világban, ennek hatására indult meg az intenzív kutatás az asthmás légúti betegség kórtanának tisztázására. Kiderült, hogy a klinikai asthmának különböző fenotípusai vannak ugyan, de ezekben közös a hörgőfal jellegzetes gyulladása, a „desquamáló eozinofil bronchiolitis” következményes bronchialis hiperreaktivitással.

Elsősorban a 70-es évek elején bevezetett inhalációs kortikoszteroidok, mint az asthmás bronchiolitis igen hatásos gyógyszerei, szelídítették meg a betegséget.

Az asthma bronchiale kezelésében használt gyógyszerek farmakológiai tulajdonságaik alapján két csoportba sorolandók (ezek jelentik ma az asthma kezelésének két pillérét):

- tüneti vagy gyors hörgőtágulatot okozó,
- megelőző vagy gyulladáscsökkentő gyógyszerek.

Mint az *1. ábrán* látható, az asthma bronchiale II–IV. súlyossági fokozatában a tüneti és megelőző terápia kombinált alkalmazása ajánlott (a betegség súlyossági besorolásának kritériumait lásd az *1. táblázatban*) (1).

Az első, széles körben elfogadott diagnosztikus és terápiás ajánlás 1993-ban készült (Global Initiative for

1. TÁBLÁZAT

Az asthma bronchiale panaszokon és funkcionális eltéréseken alapuló, súlyossági beosztása a kezelés megkezdése előtt (1)

Enyhe intermittáló

- A légzési panaszok ritkábban, mint hetente egyszer jelentkeznek.
- Az exacerbatiók rövidek és enyhék.
- Az éjszakai panaszok havonta legfeljebb kétszer ébresztik fel a beteget.
- A légúti funkció a rohamok között normális: a FEV₁ vagy PEFR magasabb, mint a legjobb egyéni érték 80%-a; a FEV₁ vagy PEFR variabilitása* kisebb, mint 20%.

Enyhe perzisztáló

- A panaszok ritkábban, mint naponta, de hetente többször jelentkeznek.
- Az exacerbatiók korlátozhatják a nappali aktivitást és zavarhatják az alvást (az éjszakai rosszzullétek gyakorisága havi két epizódnál több).
- A FEV₁ és PEFR értéke alacsonyabb a legjobb egyéni érték 80%-ánál és variabilitásuk 20–30%-nál magasabb.

Közepesen súlyos perzisztáló

- A panaszok naponta jelentkeznek.
- Az exacerbatiók akadályozhatják a nappali aktivitást, az éjszakai alvást (az éjszakai rosszzullétek heti gyakorisága több mint egy epizód).
- Naponta kényszerül a beteg rövid hatástartamú β_2 -agonista használatára.
- A FEV₁ és PEFR értéke a legjobb egyéni érték 60–80%-a, és variabilitásuk 30%-nál magasabb.

Súlyos perzisztáló

- A panaszok naponta jelentkeznek.
- Gyakoriak az exacerbatiók és éjszakai rosszzullétek.
- A fizikai terhelhetőség erősen korlátozott.
- A FEV₁ és PEFR nem éri el a legjobb egyéni érték 60%-át, és variabilitásuk magasabb 30%-nál.

FEV₁: erőltetett kilégzési másodperctérfogat; PEFR (peak expiratory flow rate): a kilégzési csúcsáramlás mértéke

**A FEV₁ vagy a PEFR variabilitása: a napi két szélső érték közötti különbség/a maximális FEV₁ vagy PEFR \times 100.*

Asthma – GINA), amelyet azóta sok nyelvre lefordítottak. Később ezt az ajánlást többször megújították, legutóbb 2004-ben (1). A hazai, 2001-ben megjelent diagnosztikus és terápiás irányelvek is a GINA javaslatain alapulnak (2). A jelen szövegben elsősorban a magyarországi ajánlást, valamint a 2003 februárjában közzétett, a British Thoracic Society által készített irányelveket (3) és a GINA 2004-ben megjelent, javított szövegét tekintem irányadónak.

Az előbb említett irányelveket, illetve azok nemzeti adaptációit szerte a világon használják és ez a fejlemény jelentősen javította az asthma bronchiale gyógyeredményeit.

A terápiás célokat a GINA kezelési irányelvei világosan megfogalmazták: a panaszok (az éjszakai tünetek is) és a tüneti inhalációs szerek (β_2 -szimpatikomimetikumok) használata legyen minimális; lehetőleg ne jelentkezzen asthmás exacerbatio; a légúti funkció közelítse meg vagy érje el a normális értékeket; a kilégzéskor mért csúcsáramlás értékének (PEFR) napi ingadozása maradjon 20% alatt; és mindezt olyan gyógyszeradagokkal érjük el, hogy az antiasztmatikumok mellékhatásai ne jelentkezzenek.

Az előbbi javaslat a terápiát az asthma bronchiale klinikai súlyosságának megfelelően, lépcsőzetesen építi fel (1. ábra). A lépcsőzetes terápia azt jelenti, hogy a gyógyszerek adagját, alkalmazásuk gyakoriságát a konkrét klinikai eset súlyosságának megfelelően alakítjuk ki. A tünetmentes állapotot a lehetséges legalacsonyabb dózissal próbáljuk elérni. Amennyiben a terápiás célok megvalósultak, úgy – a GINA ajánlása szerint – legalább három hónapot várjunk, mielőtt a gyógyszeradagok csökkentését megkezdենék (4).

Az igen hatásos farmakoterápiás lehetőségek ellenére az asthmások többsége világszerte a betegség gyakran kínzó tüneteitől szenved. Nyilvánvaló, hogy az irányelvek elfogadottsága és alkalmazása nem megfelelő. Rabe és munkatársai 2000-ben közölt, 2800 nyugat-európai asthmás beteg adatai alapján úgy találták, hogy a nappali panaszok gyakorisága 46%, az éjszakaiaké 30%, és a panaszos betegek csupán 30%-a alkalmazott inhalációs kortikoszteroidot (5). Hasonló eredményre jutottak az ugyanebben az időben készült, magyar HUNAIR vizsgálat vezetői is: a betegek és orvosok igen eltérően értékelték a betegség súlyosságát, és az inhalációs kortikoszteroid használata is messze elmaradt attól, amelyet az asthmás betegség súlyossága indokolt volna (4).

Az előbbi ellentmondás háttere összetett:

– A jelenleg forgalomban lévő irányelvek túl hosszúak, az asthma súlyossági besorolása (a klinikai tünetek és a légzésfunkciós eltérések együttes értékelése) bonyolult.

– A farmakoterápiás ajánlásokat támogató, válogatott asthmás betegek vizsgálata során nyert bizonyítékok gyakran vitathatóak (még az ellenőrzött vizsgálatok, illetve metaanalízisek eredményei is). A nem válogatott asthmás betegek közegeben, a „való világban” mások a farmakoterápiás eredmények (6, 7).

– A beteg-compliance az asthmás betegeknél meglehetősen gyenge, ennek okai: az inhalátorok hibás használata, áttekinthetetlen gyógyszer-adagolási rend, a mellékhatásoktól való aggodalom, a felületes betegoktatás, a gondatlan, a beteg bizalmát „elkoptató” betegvezetés (a gyenge dyspnoe-percepció ellenére elmulasztott légúti funkciómérés), a vállalhatatlan költségek stb. (8, 9).

Mindebből az következik, hogy sikeres terápia, a hatásos farmakonok alkalmazása mellett, csak gondos betegoktatással, a tünetek, valamint a beteg környezetének rendszeres ellenőrzése mellett valósulhat meg.

Az asthma bronchiale terápiája tehát *komplex kezelést* jelent, amely nem korlátozódik kizárólag a gyógyszer-

1. ÁBRA

A felnőttkori asthma bronchiale klinikai súlyosságának megfelelő lépcsőzetes kezelése

inhalációs szteroid (nagy adagban: 600–2000 µg/nap) + elhúzó hatású β_2 -agonista + nyújtott hatású teofillin, antileukotrién adása mérlegelendő az előbbi kezelés eredménytelensége esetén orális kortikoszteroid			
inhalációs szteroid közepes adagban (400–600 µg/nap) + hosszú hatású inhalációs β_2 -agonista vagy nyújtott hatású teofillin vagy leukotriénantagonista adása mérlegelendő			
folyamatos inhalációs kortikoszteroidkezelés*			
kis adag inhalációs szteroid (200–400 µg/nap)		közepes adag inhalációs szteroid (400–600 µg/nap)	
nagy adag inhalációs szteroid (>600 µg/nap)			
szükség esetén rövid hatású inhalált β_2 -agonista			
I. enyhe intermittáló	II. enyhe perzisztáló	III. közepesen súlyos perzisztáló	IV. súlyos perzisztáló
*A táblázatban szereplő inhalációs kortikoszteroiddózisok porbelégzővel adagolt budesonidra vonatkoznak (az ezzel egyenértékű beclomethason- és fluticasonadagokat lásd a 2. táblázatban).			

res kezelésre, hanem kiterjed a betegség klinikai súlyosságának gondos felmérésére, a beteg környezetének ellenőrzésére, a súlyos roham elkerülésének tervezésére (egyéni „krízisinterventum”), és általában a részletes és lényegében folyamatos betegoktatásra is.

Az együttműködés hiánya tehát nem tekinthető a beteg devianciájának, mivel ennek oka általában az ismerethiány okozta tanácsstalanság a panaszok változásának megítélésében, valamint a gyógyszeradagolók hibás, rendszertelen használata stb.

Az oktatás során a beteget meg kell ismertetni a betegség természetével, kórfejlődésével, a gyógyszeres kezelés céljával (a tüneti és fenntartó kezelésre szolgáló farmakonok közötti különbséggel, a gyógyszerek mellékhatásaival), az asthma súlyosbodását előidéző hatásokkal, a légúti funkció önálló (otthoni) mérésének lehetőségével és végül a különböző inhalátorok használatával.

Az obstruktív légúti betegségek, így az asthma bronchiale kezelésének sikere nagymértékben az inhalációs gyógyszerbevitel minőségén múlik. E betegségek terápiája főként az inhalált, a bronchialis nyálkahártyán magas koncentrációban lerakódó gyógyszereken alapul (hasonló töménységet szisztémás adagolás mellett – a

mellékhatások szükségszerű kialakulása miatt – lehetetlen lenne elérni).

Az inhalációs gyógyszeradagolás eszközei a következők:

- vivőgáz as adagolóaeroszolok (metered dose inhaler: MDI),
- toldalékkal (spacer) kiegészített vivőgáz as adagolóaeroszolok,
- porbelégzők (dry powder inhaler: PDI),
- gépi (Venturi-elv alapján működő motoros vagy ultrahang-gerjesztésű) gyógyszerporlasztók.

A szelep kinyitásakor a gyógyszerpermet nagy sebességgel hagyja el az adagolóaeroszolt. Fontos tehát, hogy a gyógyszer az inspiratorikus légáramba kerüljön, mert ellenkező esetben nagy a szájüregi kicsapódás, minimális a mély légúti gyógyszer-depozíció. (A szerzők többsége szerint a betegek körülbelül felével lehetetlen megtanítani az MDI megfelelő használatát.) A szinkronizálás előbbi nehézsége miatt iktatnak az MDI és a szájnylás közé toldalékot, adagolókamrát, amelyben a gyógyszerpermet lebegve marad és így „késve” is belélegezhető. A porbelégzőkben nincs hajtógáz, így használatuk során nincs szükség a belégzés és az adagolóaeroszol „elsütésének” koordinálására, mert a

gyógyszerport a belégzési áramlás viszi a légútakba. (Ilyenkor hideg freonhatással sem kell számolni és a gyógyszer oropharyngealis kicsapódása is kisebb, ezért a lokális mellékhatások enyhébbek.)

Az asthma bronchiale lépcsőzetes farmakoterápiája

A gyógyszeres kezelést a betegség aktuális súlyossági foka határozza meg. Tekintve, hogy az asthma krónikus légúti gyulladást és dinamikusan változó légúti funkciót jelent, a kezelési tervnek rugalmasan alkalmazkodnia kell a beteg állapotához. Megfelelő terápia esetén tehát:

- nincsenek vagy enyhék a légzési panaszok (beleértve az éjszakai tüneteket is),
- ritkán jelentkeznek asthmás exacerbatiók,
- minimális az inhalált β_2 -agonista-szükséglet,
- megközelítően normális a fizikai terhelhetőség,
- a kilégzési csúcsáramlás (PEFR) megközelíti a normális értéket és napszaki ingadozása nem éri el a 20%-ot,
- nem jelentkeznek gyógyszer-mellékhatások.

A fenti célok megvalósulása optimális terápiás eredményt – asthmakontrollt – jelent. Amikor egy adott terápiás lépcsőhöz tartozó gyógyszerek vagy gyógyszerkombinációk nem eredményeznek tünetmentességet az ajánlott adagban, akkor a beteget egy magasabb súlyossági csoportba soroljuk, és ennek megfelelően változtatunk a fenntartó terápia összetételén és adagján. Ha a gyógyszerhatás legalább három hónapon át kielégítő, meg lehet kísérelni a fenntartó gyógyszeradagok óvatos csökkentését (például az inhalációs kortikoszteroidok adagját háromhavonta legfeljebb körülbelül 25%-kal ajánlott mérsékelni).

Hörgtágítók – tüneti szerek

β_2 -agonisták

Az asthma bronchiale tüneti kezelésére a β_2 -szimpatomimetikum hörgőtágítók használatosak: az intermittáló kórformától a súlyos, perzisztáló asthmáig. E gyógyszerek ugyan nem (vagy csak mérsékelten) csökkentik az eosinophil bronchiolitist, de rendkívül hatásos hörgőtágítók, és nem sikerült ez idáig velük összemérhető gyógyszercsoportot találni.

A β_2 -agonista aeroszolak hatáskezdetük és hatástartamuk alapján két csoportba sorolhatók: a gyorsan, percek alatt ható és a legfeljebb négy–hat órás hatástartamú salbutamol, terbutalin és fenoterol, valamint a 12 órát elérő, illetve meghaladó hatástartamú formoterol és salmeterol (long acting β_2 -agonists: LABA). A formoterolt a rövid hatású β_2 -agonistákhoz hasonló gyors hatáskezdet jellemzi, ezért akut hörgőgörcs oldására is alkalmas. A β_2 -receptor-agonisták hörgőtágító hatása jelentősen különbözhet az asthmás betegek között az esetleges β -receptor-polimorfizmustól függően.

Az inhalált β_2 -aeroszolak terápiás adagjainak nincs lényeges mellékhatásuk, rendszeres használatuk klinikai szempontból elhanyagolható mértékű hatáscsökkenéssel járhat (10, 11). Akut rohamban kizárólag rövid hatástartamú β_2 -agonista, míg krónikus asthmában megelőzésre, az inhalációs kortikoszteroid kombinációjaként hosszú hatású β_2 -agonista-aeroszolak ajánlott.

Teofillin

– A III. és IV. súlyossági lépcsőn a nyújtott hatású teofillinek kiegészítő hörgőtágítóként alkalmazhatók.

– Akut, súlyos asthmában az intravénás teofillin a β_2 -mimetikumoknál gyengébb hörgőtágító hatású. Alkalmazása esetén – a mellékhatások (émelygés, hányinger, hányás, hasmenés, magasabb szérumszint mellett kaotikus pitvari, esetleg kamrai tachycardia, görcsrohamok) kialakulásának veszélye miatt – ellenőrizni kell a gyógyszer szérumszintjét! Asthmában a terápiás szérumszint: 10–15 $\mu\text{g/ml}$. Csökken az elimináció májbetegségben, jobbszívfél-elégtelenségben, lázas állapotokban, elhízott betegben, gyógyszer-kölcsönhatás eredményeként (erythromycin, cimetidin, ciprofloxacín, fogamzásgátlók). Fokozott az elimináció: gyermekkorban, dohányosokban, magas fehérje-, alacsony szénhidrát-tartalmú diéta mellett, enziminduktorok hatására (phenobarbital, rifampicin).

Antikolinerg hörgőtágító aeroszolak (ipratropium bromid)

Asthma bronchialeban önmagában nem ajánlható, mert gyenge hörgőtágító. Súlyos, krónikus asthmában (IV. súlyossági lépcső), elsősorban β_2 -agonista hörgőtágító alkalmazásának ellenjavallata esetén adható (vagy β_2 -agonista aeroszolak kiegészítőjeként is akut asthmában) (7).

Gyulladáscsökkentők – preventív szerek

Kortikoszteroidok

A ma követett terápiás ajánlások szerint az asthma bronchiale megelőző (gyulladáscsökkentő) terápiájában meghatározó jelentősége van az inhalációs kortikoszteroidoknak (inhaled corticosteroid: ICS).

Kellően magas dózisban alkalmazott, szisztémás hatású kortikoszteroiddal az asthmások – csekély kivétellel – tünetmentessé tehetőek, de elhúzódó kúra esetén a mellékhatások súlyosak (hypertonia, diabetes, izomatrophia, osteoporosis).

Az inhalációs kortikoszteroidok (budesonid, fluticason propionát, momethason furoat) nagy gyulladáscsökkentő potenciállal és minimális mellékhatással rendelkeznek. Indikációk:

– Az inhalációs szteroidok a jellemző légúti gyulladás miatt a perzisztáló asthma bronchiale első vonalbeli preventív gyógyszerei.

– Akut asthmában – ha a β -mimetikumra adott válasz elégtelen – szisztémás kortikoszteroidok adása javasolt.

– Az asthma bronchiale exacerbatióiban a szisztémás szteroidok korai alkalmazásával megelőzhető a súlyosabb relapsus, a kórházi beutalás.

– Az intravénás kortikoszteroid életmentő akut, súlyos asthmás rohamban. Ilyen események után hetekig elhúzódhat a légúti funkció jelentős javulása, ezen idő alatt a beteg csökkenő adagban orális kortikoszteroidra, majd folyamatosan inhalációs szteroidra szorul. (Az ajánlott kortikoszteroid-adagokat lásd az 1. ábrán és 2. táblázatban.)

Antileukotriének

A leukotriének központi szerepet játszanak az asthmás légúti gyulladás kialakulásában: erős és specifikus kemoattraktánsai az eozinofil sejteknek. Asthma bronchialeban az eosinophil bronchiolitis következménye a progrediáló légúti és tüdőparenchyma-degeneráció. Inhalációs kortikoszteroidokkal nem befolyásolható asthma esetén előnyös a két hatóanyag kombinációja (1, 7). Az antileukotriének indikációi a következők:

– Enyhe gyermekkori asthma bronchialeban helyettesíthetik a kis dózisú inhalációs kortikoszteroidokat, súlyosabb esetekben kombinálhatók azokkal.

– Felnőtt betegek III. és IV. súlyossági fokozatú asthmája esetén olyankor ajánlott, amikor nagy adag inhalációs kortikoszteroid és elhúzódó hatású β_2 -agonisták kombinációjával sem érünk el eredményt. (Ebben a betegcsoportban gyakori a szalicilsavval és más, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel szemben fennálló idiosyncrasia.) Az antiasztmatikumok teljes körét a 3. táblázatban tüntettük fel.

Nem bizonyított hatású gyógyszerek az asthma bronchiale fenntartó kezelésében: a rövid hatástartamú teofillinek, az antihisztaminok, az antibiotikumok, a köptetők (1, 7).

Az asthma bronchiale terápiás lépcsői

I. Enyhe, intermittáló asthma

A betegek legnagyobb része ebbe az alcsoportba tartozik: gyakran szezonális rhinitissel társuló, házi porral, atkával, kutya-, macskaszőrrel szembeni túlérzékenységgel együtt járó enyhe asthmát jelent, esetleg fizikai terhelés indukál időnként hörgőgörcsöt.

Jóllehet, a krónikus, általában kis intenzitású bronchiális gyulladás itt is fennáll, a terápiás ajánlások csak rövid hatástartamú β_2 -agonista aeroszolak szükség szerinti alkalmazását javasolják, gyulladáscsökkentő inhalációs kortikoszteroidokat nem. A beteg a rohamok között általában tünetmentes, a légúti funkció normális. Az első és második terápiás lépcső közötti határ vonal gyakran bizonytalan: amennyiben a beteg naponta rendszeresen (≤ 4 alkalom) β_2 -agonista-aeroszol használatára szorul, akkor magasabb terápiás lépcsőbe sorolandó, a tüneti, rövid hatástartamú hörgőtágítót fenntartó, inhalációs kortikoszteroiddal kell kiegészíteni.

2. TÁBLÁZAT

*Az inhalációs kortikoszteroidok összehasonlító adagjai felnőttkori asthma bronchialeban (1)**

Gyógyszer	Kis napi dózis (μg)	Közepes napi dózis (μg)	Nagy napi dózis (μg)
Beclomethason – CFC	200–500	500–1000	>1000
Beclomethason – HFA	100–250	250–500	>500
Budesonid – DPI	200–600	600–1000	>1000
Budesonid inhalációs oldat	500–1000	1000–2000	>2000
Flunisolid	500–1000	1000–2000	>2000
Fluticason	100–250	250–500	>500
Mometason-furoat	200–400	400–800	>800
Triamcinolon-acetonid	400–1000	1000–2000	>2000
Ciclesonid	80	160	

CFC: chlorofluorocarbon (hajtógázzal működő adagolóaeroszolatok fokozatosan kivonják a forgalomból); HFA: hydrofluoroalkane (a HFA-tartalmú aeroszolak kerülnek a CFC-aeroszolak helyébe); DPI (dry powder inhaler): szárazpor-inhalátor
*A gyermekkori asthmában alkalmazandó dózisok is itt találhatóak meg.

A betegség exacerbatiói ebben az enyhe súlyossági fokozatban is lehetnek közepesen vagy akár nagyon súlyosak (akár rövid, szisztémás kortikoszteroid-kúrára is szükség lehet).

II. Enyhe, krónikus, perzisztáló asthma

Az asthmás tünetek hetente több mint egy alkalommal, de nem napi rendszerességgel jelentkeznek. Az éjszakai panaszok gyakorisága legfeljebb havonta két alkalom, de nincs minden héten éjszakai rosszullét. Panaszmentes állapotban a beteg légúti funkciói normálisak, a csúcsáramlás napi ingadozása 20–30% között van.

E csoport fenntartó kezelése kis adag inhalációs kortikoszteroiddal folyik és szükség esetén rövid hatású β_2 -agonista aeroszol alkalmazása javasolt. Az inhalációs kortikoszteroidot naponta kétszer adjuk (ha a beteg tünetmentessé válik, ugyanaz a dózis napi egyszeri adagban is bevihető). Amennyiben a rövid hatású hörgőtágítót több mint napi négyszer kellene alkalmazni, a harmadik terápiás lépcsőben javasolt farmakoterápiás ajánlás a követendő (1. ábra).

III. Közepesen súlyos, perzisztáló asthma

A légúti tünetek naponta jelentkeznek, az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV₁) a referencia- vagy legjobb egyéni érték 60–80%-a, a kilégzési csúcsáramlás (PEF) napi ingadozása >30%, a beteg fizikai terhelhetősége jelentősen korlátozott.

A fenntartó terápia itt az elhúzódó hatású β_2 -agonista aeroszollal kiegészített, a panaszoktól függő dózisban alkalmazott, inhalációs kortikoszteroid.

Az egy porbelégzőbe csomagolt inhalációs kortikoszteroid és elhúzódó hatású β_2 -agonista (fluticason/

3. TÁBLÁZAT

<i>Antiasztmatikumok (gyógyszeradagolók és dózisok)</i>		
<i>Rövid hatású β_2-agonisták</i>	Egyszeri adag	Maximális napi dózis
Fenoterol MDI	0,1 mg	0,8 mg/nap
Salbutamol MDI	0,1 mg	1,2 mg/nap
Terbutalin DPI	0,5 mg	4,0 mg/nap
Kombinációs készítmény (fenoterol 50 μ g/adag+ipratropium bromid 20 μ g/adag)		
<i>Hosszú hatású β_2-agonisták</i>	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis
Formoterol DPI	2×4,5–9 μ g	54 μ g/nap
Salmeterol DPI, MDI	2×50 μ g	200 μ g/nap
<i>Teofillin (nyújtott hatású)</i>	Átlagos napi dózis	A maximális napi dózis a szérumszinttől függ, az optimális szérumszint:
Felnőttkorban	2×4 mg/kg	5–15 mg/l
Gyermekkorban	2×5 mg/kg	5–15 mg/l
<i>Antikolinerg hörgőtágító</i>	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis
Ipratropium bromid MDI	4×0,04 mg	0,32 mg/nap
<i>Inhalációs szteroid</i>	Átlagos napi dózis	Maximális napi dózis
Budesonid DPI vagy Fluticason DPI *	II. lépcső	III. lépcső IV. lépcső
Felnőttkorban	200–400 μ g	400–600 μ g >600 μ g
Gyermekkorban	100–200 μ g	200–400 μ g >400 μ g
<i>Antileukotriének</i>	Átlagos napi dózis	
Montelukast		
15 éves kortól	1×10 mg	
6–14 év között	1×5 mg	
2–5 év között	1×4 mg	
Zafirlukast		
12 év felett	2×20 mg	
<i>Szisztémás hatású szteroid</i>		
Metylprednizolon		
A IV. lépcsőn a nagy dózisú inhalációs szteroid kiegészítéseként:		
Folyamatos per os fenntartó kezelés esetén: a szükséges legkisebb dózis (rendszerint 4–8 mg napi vagy másodnaponkénti reggeli adása).		
Orális lökésterápia exacerbatio esetén:		
– Felnőtteknél: 08–1,0 mg/ ttkg/nap, napi 4–6-szor, 6–10 napon át (az adag fokozatos csökkentése nélkül elhagyható).		
– Gyermekes esetében: 1-2 mg/ ttkg/nap, maximum 60 mg/nap 3–10 napig (amíg elérjük a korábbi legjobb PEF-érték 80%-át).		
<i>MDI (metered dose inhaler): vívőgázzal működő adagoló gyógyszerporlasztó; DPI (dry powder inhaler): szárazpor-inhalátor; PEF: kilégzési csúcsáramlás</i>		
*Az inhalációs kortikoszteroidok egyenértékű adagjait lásd a 2. táblázatban.		

salmeterol és budesonid/formoterol) egyszerűsíti és javítja a kezelés határfokát (a két hatóanyag közötti szinergizmust ugyan klinikai adatok nem bizonyítják, de a beteg compliance-e javul).

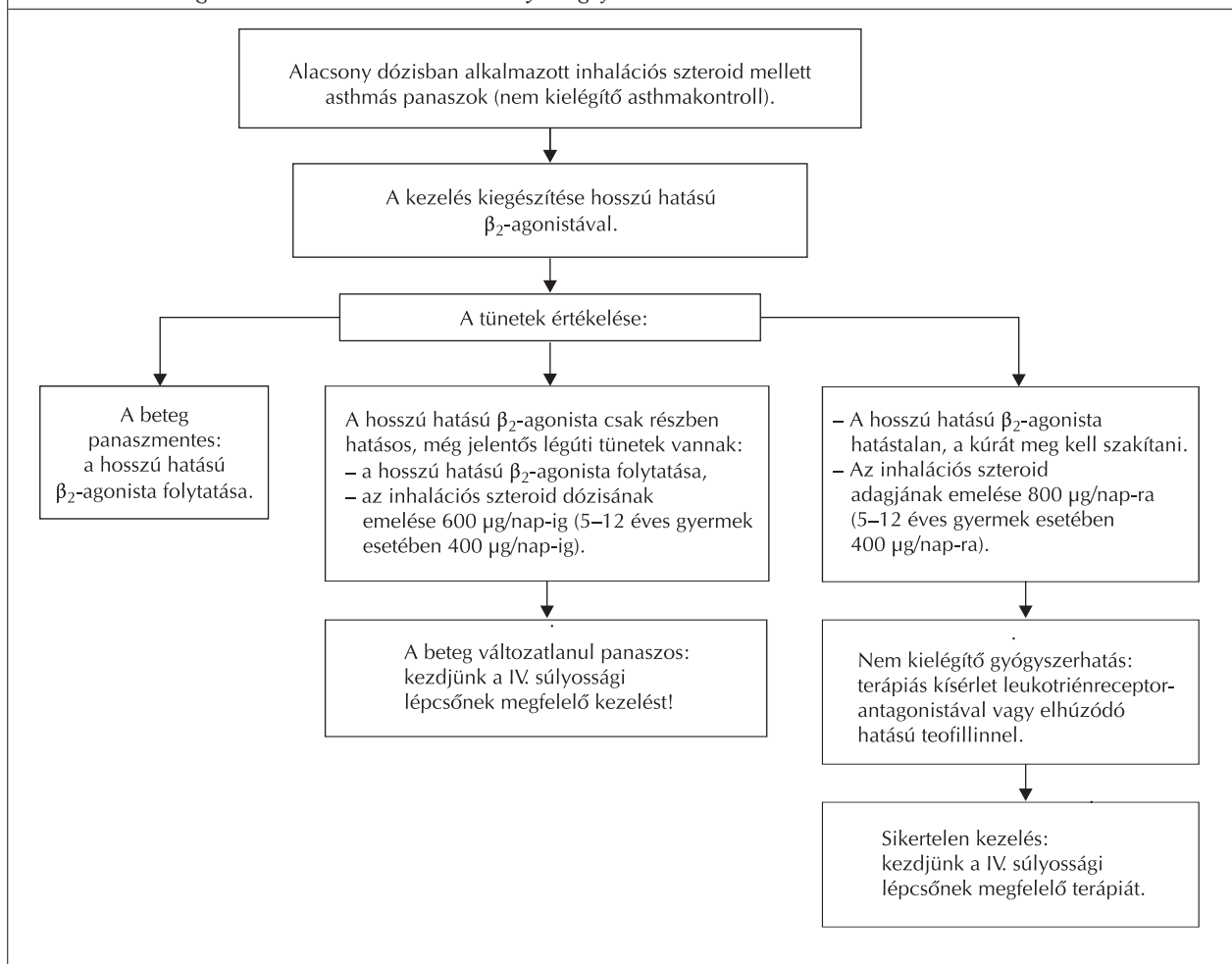
Kiegészítő terápiaként leukotriénantagonisták, illetve elhúzó hatású teofillin javasolhatók (a gyógyszer-választás részleteit a 2. ábrán mutatjuk be).

IV. Súlyos, krónikus, perzisztáló asthma

Állandó, súlyos nappali és éjszakai panaszok jelentkeznek, a fizikai terhelhetőség erősen korlátozott, a FEV₁ a referenciaérték vagy legjobb egyéni érték kevesebb mint 60%-a, a PEF napszaki ingadozása >30%. A betegek a fenntartó, nagy adagban alkalmazott inhalációs

2. ÁBRA

Kezelési lehetőségek az asthma bronchiale III. súlyossági fokozatában



kortikoszteroiddal és elhúzó hatású β_2 -agonista alkalmazásával sem tehetők tünetmentessé. A krónikus légúti betegség következményeként kialakuló bronchialis és pulmonalis strukturális átépülés (remodeling) a légúti obstrukció reverzibilitását eleve korlátozza. Kiegészítő gyógyszerként leukotriénantagonisták és nyújtott hatású teofillinkészítmények ajánlhatók.

A fő terápiás cél a szisztémás hatású kortikoszteroid-kúrát igénylő exacerbatiók ritkítása, ugyanakkor kielégítő fizikai terhelhetőség, életminőség elérése, illetve ennek stabilizálása. Mindez gyakran nem sikerül, a beteg szteroidfüggővé válik: az inhalációs gyógyszerek maximális adagjai mellett általában elegendő napi 6–8 mg metilprednisonon tablettában.

Igen ritka esetben, a szisztémás hatású kortikoszteroid magas fenntartó adagjának csökkentése céljából, immunosuppresszív gyógyszerek (methotrexat, cyclosporin) adására kényszerülünk. Három hónapig tartó terápiás próba eredménye alapján döntünk a kúra folytatásáról (a súlyos mellékhatások kockázata magas) (12).

Az asthma bronchiale exacerbatiója

A krónikus asthma bármely súlyossági fokán kialakulhat enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos exacerbatio. A leggyakoribb okok: légúti vírusinfekció, masszív allergénexpozíció, fizikai terhelés, aspecifikus légúti irritánsok, esetleg gyógyszerek (β -receptor-blokkolók, nem szteroid gyulladáscsökkentők) nem kívánt hatásai.

Mint említettük, enyhe intermittáló asthma bronchialeban (első súlyossági lépcső) is előfordulhat akut, súlyos légzészavar. Az exacerbatiók súlyosságának megítéléséhez a 4. táblázat nyújt segítséget.

Az enyhe exacerbatio otthon kezelhető. Középsúlyos állapotromlás esetén, ha a megkezdett terápia ellenére a beteg állapota néhány órán belül nem javul, mérlegelendő a kórházi beutalás. Az ilyen beteget kórházi ambulanciákon is – ahol mód van néhány órás megfigyelésre – el lehet látni. A súlyos exacerbatio azonban minden esetben azonnali kórházi felvételt tesz szükségessé.

4. TÁBLÁZAT

Az asthma bronchiale exacerbatiójának súlyossági fokozatai

Tünetek	I. fokozat	II. fokozat	III. fokozat	IV. fokozat
Nehézlégzés	enyhe	középsúlyos	súlyos	fenyegető légzésleállás
A beteg testhelyzete	képes fekvő helyzetben maradni	ül (fekve légszomja fokozódik)	előrehajolva, kezével kitámaszkodva ül	
Beszéd	folyamatos	szaggatott	csak szavakat képes mondani	
Éberség	mérsékelt izgatottság	izgatottság	erős nyugtalanság, zavartság	aluszékenység
Légzésszám	emelkedett	emelkedett	>30/perc	
Belégzési segédizmok használata	nem	igen	igen	paradox thoracoabdominalis kitérések
Sípoló légzési hang	mérsékelt, gyakran csak a kilégzés végén	hangos	hangos	„néma tüdő”
Pulzusszám	<100/perc	100–120/perc	>120/perc	bradycardia
Pulzus paradoxus	nincs	legfeljebb 10–25 Hgmm	>25 Hgmm	csökkenése/hiánya a légzőizmok kifáradásának jele
Csúcsáramlás (PEF) a referenciaérték vagy a legjobb egyéni érték százalékában	>80%	60–80%	<60% vagy <100 l/min	nem mérhető
PaO ₂	normális	>60 Hgmm	<60 Hgmm	
PaCO ₂	<40 Hgmm	≤40 Hgmm	>40 Hgmm	
SaO ₂	>95%	91–95%	<90%	

PaO₂: az artériás vér parciális oxigénnyomása; PaCO₂: az artériás vér parciális szén-dioxid-nyomása; SaO₂: az artériás vér oxigénszaturációja

Itt kell megemlíteni, hogy az úgynevezett csúcsáramlásprofil-vizsgálat igen hatásos megelőző módszer a perzisztáló asthma bronchiale nagy légúti funkcióingadozást mutató formáiban („brittle asthma”), ahol gyakran életveszélyes, akut exacerbatiók fenyegetnek. A beteg a könnyű és olcsó csúcsáramlásmérőt magánál tarthatja és legjobb egyéni PEFR-értékéhez hasonlíthatja aktuális állapotát. Az asthma exacerbatiójának otthoni kezelését a 3. ábra mutatja be.

Az akut, súlyos asthma kórházi kezelésével e cikk keretein belül nem foglalkozom.

Allergénspecifikus immunterápia

Az allergénspecifikus immunterápia (AIT) során egy atópiás betegség kialakulásában bizonyítottan szerepet játszó allergén fokozatosan emelkedő adagjait juttatjuk a beteg szervezetébe a célból, hogy az immunmoduláció eredményeként egy újabb, természetes allergén-expozíció csupán enyhe tüneteket okozzon (esetleg teljesen elmaradjon a válaszreakció). A kezelés előnyös hatását korábban számos ellenőrzött vizsgálat bizonyította, de súlyos, esetenként fatális kimenetelű anaphylaxia is előfordult.

Az allergénspecifikus immunterápia abszolút indiká-

cióját jelenleg a méh- és darázméreg okozta anaphylaxia képezi.

Az asthma bronchiale immunterápiáját illetően a nemzetközi ajánlások ellentmondásosak: az allergénspecifikus immunterápia elfogadása és teljes elutasítása között mozognak.

Az allergénspecifikus immunterápia hatása igazoltan tekinthető a szezonális allergiás rhinitisben, valamint az ezzel szövődött enyhe asthmában.

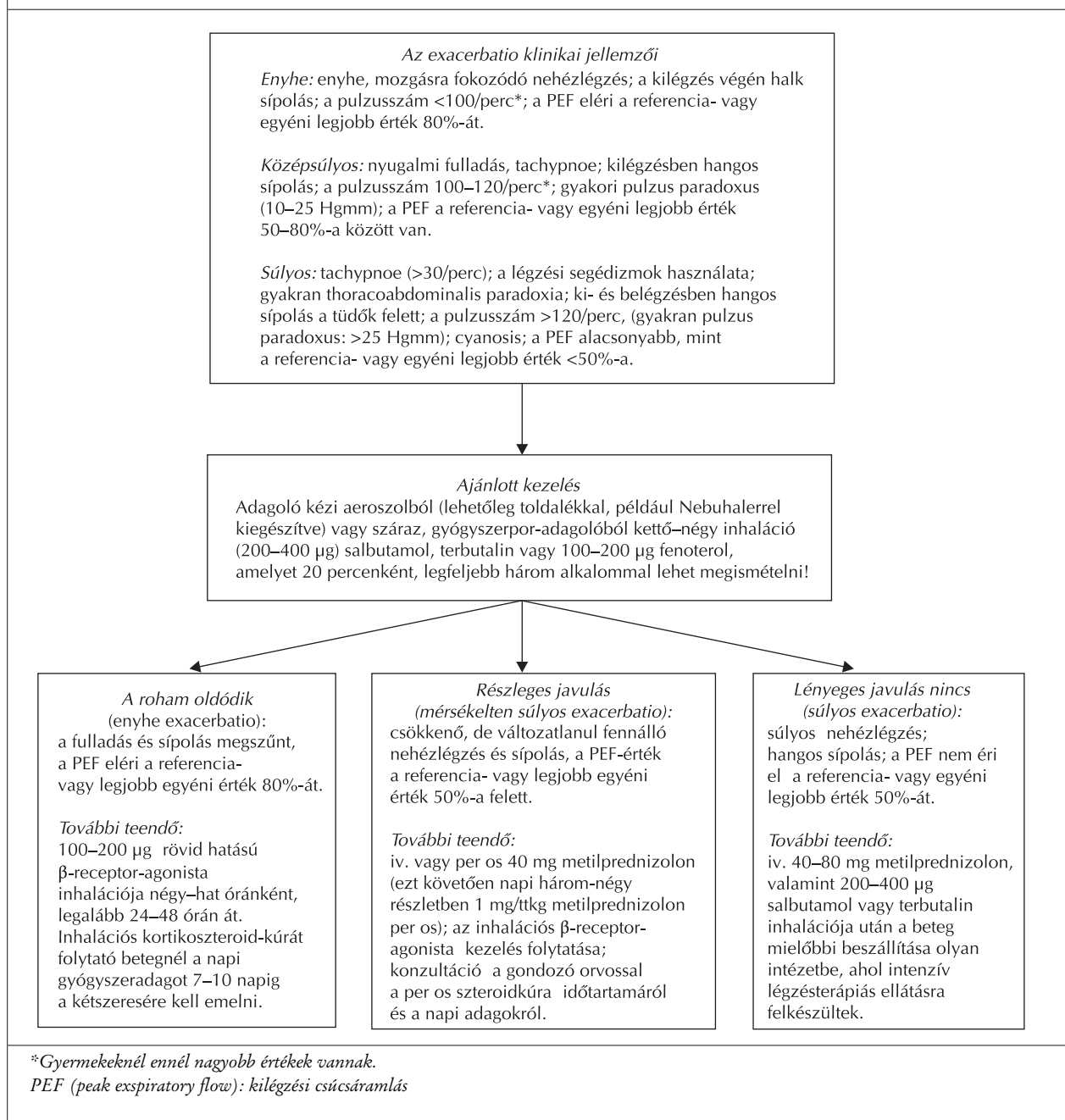
A krónikus asthma bronchiale fenntartó kezelésében azonban a hazai terápiás irányelv nem tartja bizonyítottnak az allergénspecifikus immunterápia előnyös hatását. Egy 2004-ben közzétett Cochrane metaanalízis végzői 75 vizsgálat elemzése alapján arra a következtetésre jutottak, hogy az allergénspecifikus immunterápia enyhíti az asthmás tüneteket, mérsékli a légúti hiperreaktivitást és az antiasztmatikum-fogyasztást (de csupán egy vizsgálat mutatott az inhalációs kortikoszteroidhoz mérhető hatást) (13).

Új szempontok a besorolásban és a terápiás célokban

Az asthma kezelése átalakulóban van, jóllehet, farmakológiai áttörés az utóbbi évtizedben nem történt

3. ÁBRA

Az asthma bronchiale akut exacerbatióinak otthoni kezelése



(14–16). Az új terápiás megközelítések azt a gyógyszerválasztékot – az inhalációs kortikoszteroid és az elhúzó hatású β₂-agonista aeroszol kombinációját – ajánlják, amelyet eddig is alkalmaztunk. A cél nyilvánvalóan az, hogy a betegek panaszait, az akut asthmás exacerbatiók jelentkezését – a farmakoterápiás lehetőségek jelenlegi keretei között – eredményesebben korlátozzuk.

Mint láttuk, a GINA ajánlásban megengedett terápiás cél az enyhe, ritkán jelentkező panasz. A 2004 nyarán közölt GOAL vizsgálat javaslatai túllépnek az előbbi kereten: a jól kezelt (well controlled) asthmán túl, az egészen enyhe tüneteket sem mutató (totally controlled) asthma bronchialét, a betegnek az egészsé-

gessel azonos állapotát jelölik meg elérendő célnak. Ez a megközelítés tehát az inhalációs kortikoszteroid adagjának emelését javasolja mindaddig, amíg az orvos ítélete alapján a beteg tünetmentessé nem válik (17).

Mások véleménye szerint a krónikus asthmás légúti gyulladás „objektív markereinek” (eozinofilsejt-szám az indukált köpetben, a légúti hiperreaktivitás, a kilégzett nitrogén-monoxid-koncentráció) változása kell, hogy vezesse a terápiát, mert a ma érvényes klinikai súlyossági besorolás alapját képező tüneti kép és funkcionális mérések (FEV₁, PEFR) félrevezetőek. Az eozinofilsejt-szám vagy a kilégzett nitrogén-monoxid korábban jelzi a bronchialis gyulladás súlyosbodását, az exacerbatio veszélyét, mint például a PEFR csökkené-

se vagy a panaszok fokozódása. Az előbb felsorolt módszerek közül a nitrogén-monoxid-mérés hozzáférhetővé válhat az asthmaambulanciák szűkebb körében, de az indukált köpetvizsgálat vagy a bronchialis hiperreaktivitás mérése bizonyosan alkalmatlan módszerek az ambuláns betegellenőrzésre (15).

Végül érdekes eredményt hozott egyetlen inhalátor, a budesonid/formoterol kombináció alkalmazása mint fenntartó terápia és akut hörgőtágító a perzisztáló, közepesen súlyos asthmában: az asthmás exacerbatiók száma kifejezettebben ritkult, mint a hagyományos, állandó inhalációs kortikoszteroid+LABA adagolás mellett. Annak ellenére, hogy a betegek szabadon, az akut légúti tünetek jelentkezésétől függően használhatták a formoterol/budesonid inhalátort, nem jelentkezett LABA-túladagolás. Feltételezhetően az akut és elhúzódó hörgőtágító hatású formoterolhoz kötött inhalációs kortikoszteroid a gyakoribbá váló formoterol-alkalmazás miatt, korán és kellően magas adagban deponálódik a mély légutakban, megakadályozva így az asthmás exacerbatio tüneti képének teljes kialakulását (18).

Az előbbi eredményeket még számos vizsgálatnak meg kell erősítenie, mielőtt azok az új terápiás irányelvekbe beépülnek.

Új utak a terápiában

Mint láttuk, az inhalált kortikoszteroidok ma az asthma bronchiale fenntartó kezelésének legfontosabb elemét jelentik. Ezek közül az újabb budesonid, flutikazon-propionát és mometason-furoát nagy gyulladáscsökkentő potenciállal és kevés mellékhatással rendelkezik: a lenyelt hatóanyag viszonylag rövid idő alatt metabolizálódik a májban, nincs általános hatás, de a

nyálkahártyáról felszívódó hatóanyagának, nagy dózisok mellett, kétségtelenül lehetnek szisztémás mellékhatásai (osteoporosis, adrenalis szuppresszió, cataracta, glaucoma stb.).

A ciclesonid egy új kortikoszteroid, amely inaktív molekula, a tüdő észteráz enzimjei alakítják aktív metabolittá, majd a légúti rendszerben le is bomlik, így nincsenek szisztémás mellékhatásai. A kortikoszteroidok sokirányú befolyása magyarázható egyes transzkripciós faktorok (aktivátor protein-1, nukleáris faktor- κ B) gátlásával, amelyek a gyulladáshoz vezető génektörzést szabályozzák.

Elvileg lehetséges, hogy leváljunk a szteroid-mellékhatásokat az antiinflammációs, transzkripciófaktor-gátló mechanizmusról. Ígéretes kísérletek folynak az ilyen, úgynevezett disszociált kortikoszteroidokkal.

A teofillin gyenge és nem szelektív foszfodiészteráz- (PDE) gátló, amelyet ma is kiegészítő kezelésként ajánlanak obstruktív légúti betegségekben, így asthma bronchialeban is (harmadik-negyedik terápiás

lépcső). Alkalmazását a szűk terápiás ablak (hatásszélesség), a betegenként igen eltérő metabolizmus, tehát a gyakori mellékhatások korlátozzák. (Ezen a gyógyszer szérumszintjének rendszeres ellenőrzése segíthet.) A számos nem szelektív foszfodiészteráz enzim közül különösen a PDE₄-inhibitorok fontosak, amelyek – feltételezés szerint – számos gyulladáshoz vezető sejtműködését befolyásolják. A szelektív PDE₄-inhibitorok, az újabb klinikai kísérletek alapján, jelentős antiinflammációs potenciállal rendelkeznek asthma és COPD-ben.

A specifikus immunterápia bizonyítottan hatásos rovarcsípés-allergia és szénanátha esetében, de jelentősége vitatott asthma bronchialeban. A deszenzitizáció molekuláris mechanizmusát nem ismerjük pontosan, de feltételezhető, hogy az új vakcinák (peptid-immunterápia, rekombináns DNS-vakcinák) a jelenlegi terápiás oldatoknál nagyobb immunogenitással rendelkeznek, ugyanakkor nem jön létre IgE-kötés, így nem kell tartani anaphylaxia veszélyétől sem.

Az új rekombináns anti-IgE (omalizumab) a súlyos, főként a kortikoszteroid-dependens asthma bronchialeban lehet fontos kiegészítő terápia a jövőben.

Az asthmás légúti gyulladás specifikus elemeinek befolyásolása (IgE-antagonisták, citokinmodulátorok stb.) változó mértékben csökkentheti a betegség klinikai tüneteit, így megváltozhatnak a farmakoterápiás ajánlás részletei is. A glükokortikoszteroidokhoz és β_2 -receptor-agonistákhoz mérhető antiasztmatikum megjelenése a közeli jövőben nem várható.

Van azonban egy új fejlemény, amely az asthma diagnosztikáját és a gyógyszerválasztást lényegesen megváltoztathatja: tíz éven belül lehetővé válhat, hogy az antiasztmatikum-kombinációt egy adott asthmás fenotípus esetében farmakogenomikai profilvizsgálat alapján állítsuk össze. A terápiarezisztenciát, az egyes antiasztmatikumok mellékhatásainak eltérő gyakoriságát a különböző asthmás fenotípusokban részben a genom közötti különbség okozza (szoros kölcsönhatásban a környezeti tényezőkkel). Az asthma kifejezett genetikai heterogenitás jellemzi (eddig legalább 20 különböző genomterületen találtak asthma hajlamot okozó géneket). Néhány, asthmaval kapcsolatos farmakogenomiai eredmény már ismert. Az 5-lipoxigenáz (5-LO) gén promotereben kimutatható polimorfizmus befolyásolja az antileukotriének hatását. A leukotrién C₄-szintetáz promotervariációja jellemzi az acetilszalicilsav indukálta asthma. A β_2 -adrenoreceptor- (β_2 -AR) gén a β_2 -agonisták kapcsolóreceptora. Az Arg/Arg géntörzset (arginin a glicin helyén a 16. pozícióban) gyakori kortikoszteroid-dependens és nocturnalis asthma, valamint ebben a csoportban krónikus adagolásnál a β_2 -agonista aeroszolok hatásvesztése is gyakoribb.

A genotipizálás rohamosan csökkenő költsége a módszer gyors elterjedését eredményezheti, így hamarosan elérhetővé válhat az „individualizált asthmafarmakoterápia”. A β_2 -adrenerg-receptor Arg/Arg 16 géntörzset azonosításának már ma van klinikai jelentősége, míg más farmakogenomikai eltérések kevés-

A GOAL vizsgálatban az asthmás betegnek az egészséggel azonos állapotát jelölik meg elérendő célnak.

bé fontosak vagy ritkák (például a 5-LO-polimorfizmus). Tehát kezdetben, valószínűleg „polimorfizmus-panelet” fognak vizsgálni, amikor egy nehezen ke-

zelhető klinikai esetben az orvos a várható terápiás előnyöket gondosan mérlegelve kér farmakogenomiai vizsgálatot (19).

IRODALOM

1. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report – issued January 1995, revised 2002 and updated 2004. NIH Publication No. 02-3659, National Institute of Health, Bethesda, MD; www.ginasthma.org
2. Herjavec I (szerk). Az asthma bronchiale diagnosztikája és terápiája. a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása. *Medicina Thoracalis* 2001;54:89-93.
3. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2003; *Suppl*(1):i17-i51.
4. Magyar P, Gyurkovits K, Herjavec I, Böszörményi Nagy Gy, és a HUNAIR munkacsoport. Az asztmás betegek tüneteinek önértékelése az orvosi GINA-osztályozás tükrében és az asthma bronchiale költségvonzata (HUNAIR vizsgálat). *Lege Artis Medicinae* 2000; 10(4):292-307.
5. Rabe KF et al. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) Study. *Eur Respir J* 2000; 16:802-7.
6. Bames PJ. Asthma guidelines: recommendations versus reality. *Resp Med* 2004; *Suppl*A:51-S7.
7. Jadad A, et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ* 2000;320:537-40.
8. Chetta A, et al. Personality profiles and breathlessness perception in outpatients with different gradings of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:116-22.
9. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246-51.
10. Salpeter SH, Ormiston TM, Salpeter E. Meta-analysis-respiratory tolerance to regular β_2 -agonists use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-13.
11. Walters JAE, Wood-Baker R, Walters EH. Long-acting β_2 -agonists in asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Res Med* 2005;99:384-95.
12. ERS Task Force. Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1198-208.
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review) www.cochrane.org.
14. Boushey HA, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
15. Gibson PG. Teaching old drugs new tricks: asthma therapy adjusted by patient perception or noninvasive markers. *Eur Respir J* 2005;25:397-9.
16. Reddel HK. Goals of asthma treatment: how high should we go? *Eur Respir J* 2004;24:715-7.
17. Bateman ED, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
18. O'Byrne PM, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
19. Wechsler ME, Israel E. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:12-8.