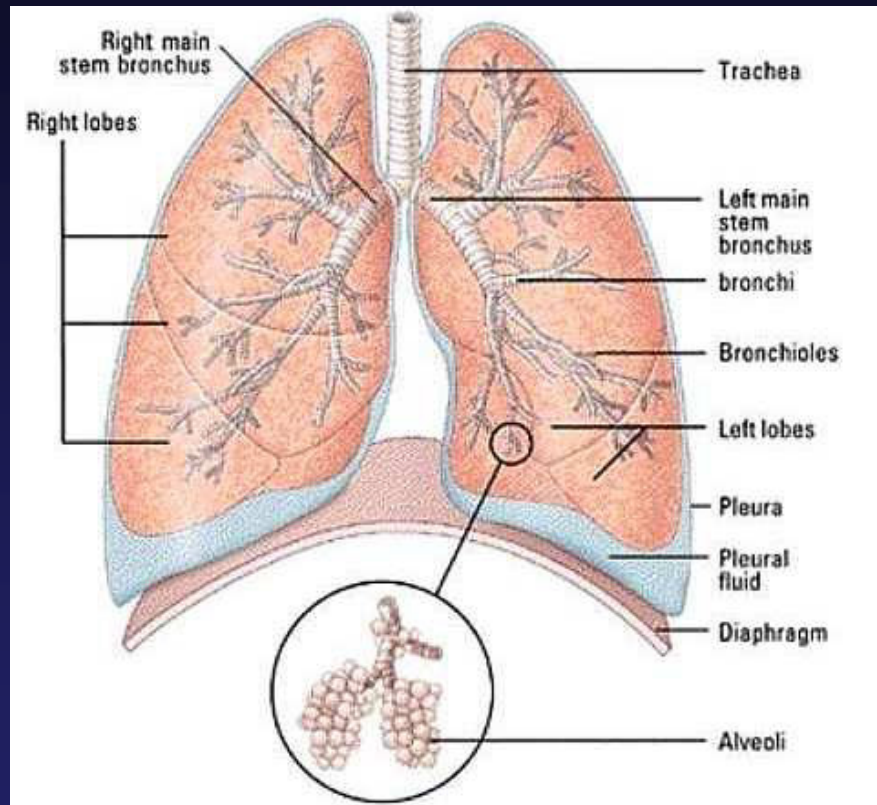


Az asthma bronchiale és a COPD farmakoterápiája

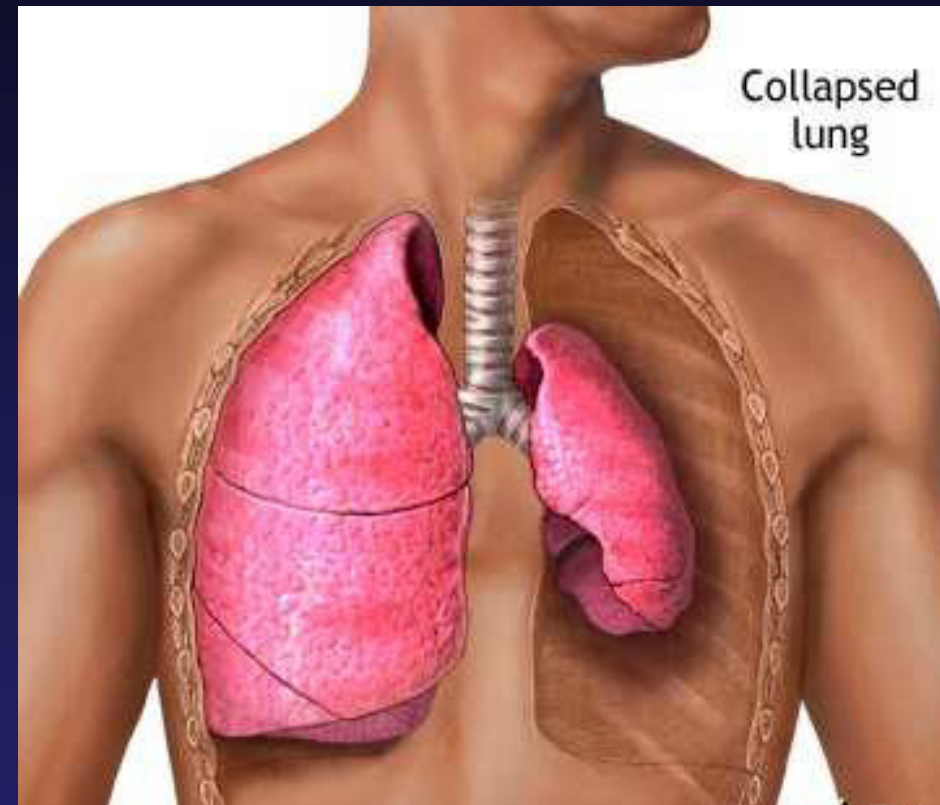
Dr. Gesztelyi Rudolf

**Debreceni Egyetem, ÁOK
Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet**

A tüdő és a légutak felépítése



A légutak szerkezete



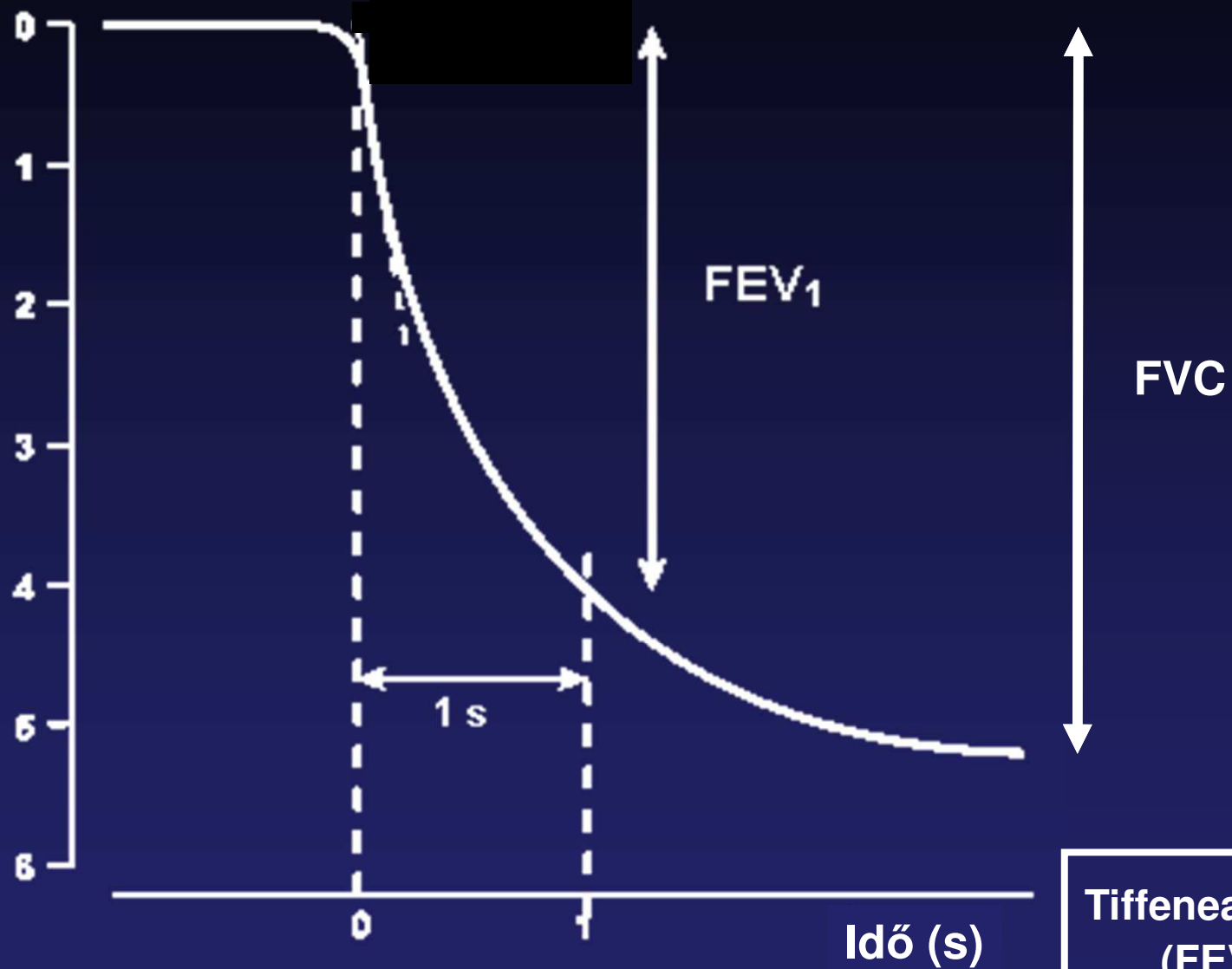
Baloldali pneumothorax (PTX)

Mechanikus eredetű légzészavarok

- **Obstruktív** (a légúti ellenállás növekedése)
 - felső légúti obstrukció (pl. idegentest, laryngitis subglottica)
 - alsó légúti obstrukció
 - bronchitis és bronchiolitis
 - emphysema pulmonum
 - **asthma bronchiale**
- } COPD
- **Restriktív** (nem obstruktív eredetű légzőfelület-csökkenés)
 - a tüdő egy részének elvesztése
 - alveoláris infiltratio (oedema, pneumonia)
 - atelectasia (hypoventilatio, compressio, kevés surfactant)

Légzésfunkció

Erőltetett kilégzés (L)



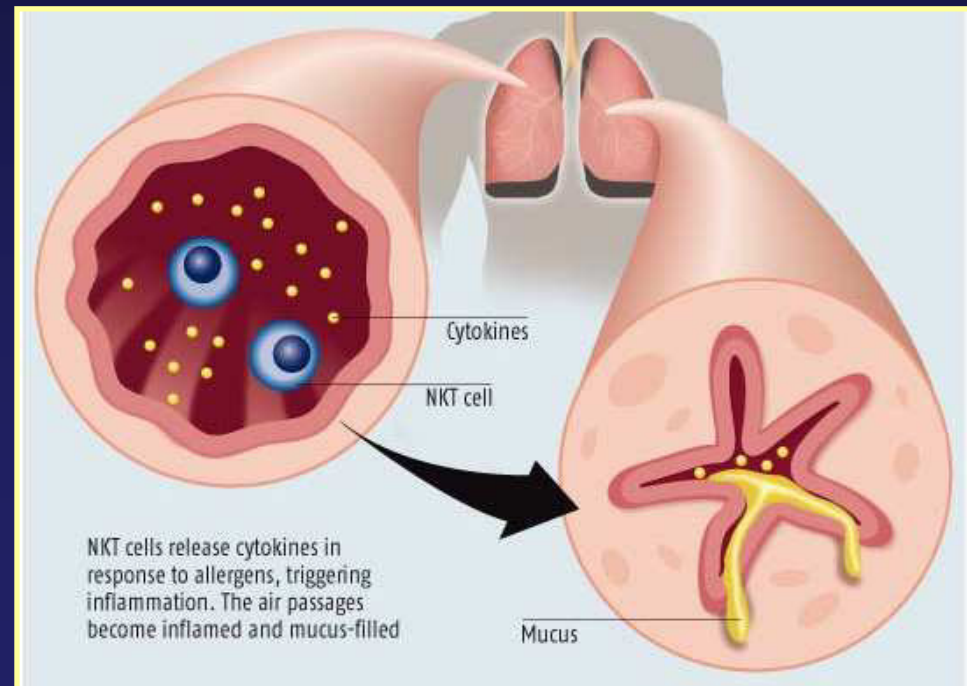
Tiffeneau index (FEV₁%):
 $(FEV_1 / FVC) \cdot 100\%$

Etimológia

- **Asthma** – krónikus lefolyást mutató, rohamokban jelentkező nehézlégzés
- **Asthma bronchiale** – az alsó légutak reverzibilis obstrukciója miatt kialakuló asthma
 - hullámzó lefolyású, kezelésre jól reagál
 - fokozott légúti ingerlékenység
- **COPD** – **C**hronic **O**bstructive **P**ulmonary **D**isease

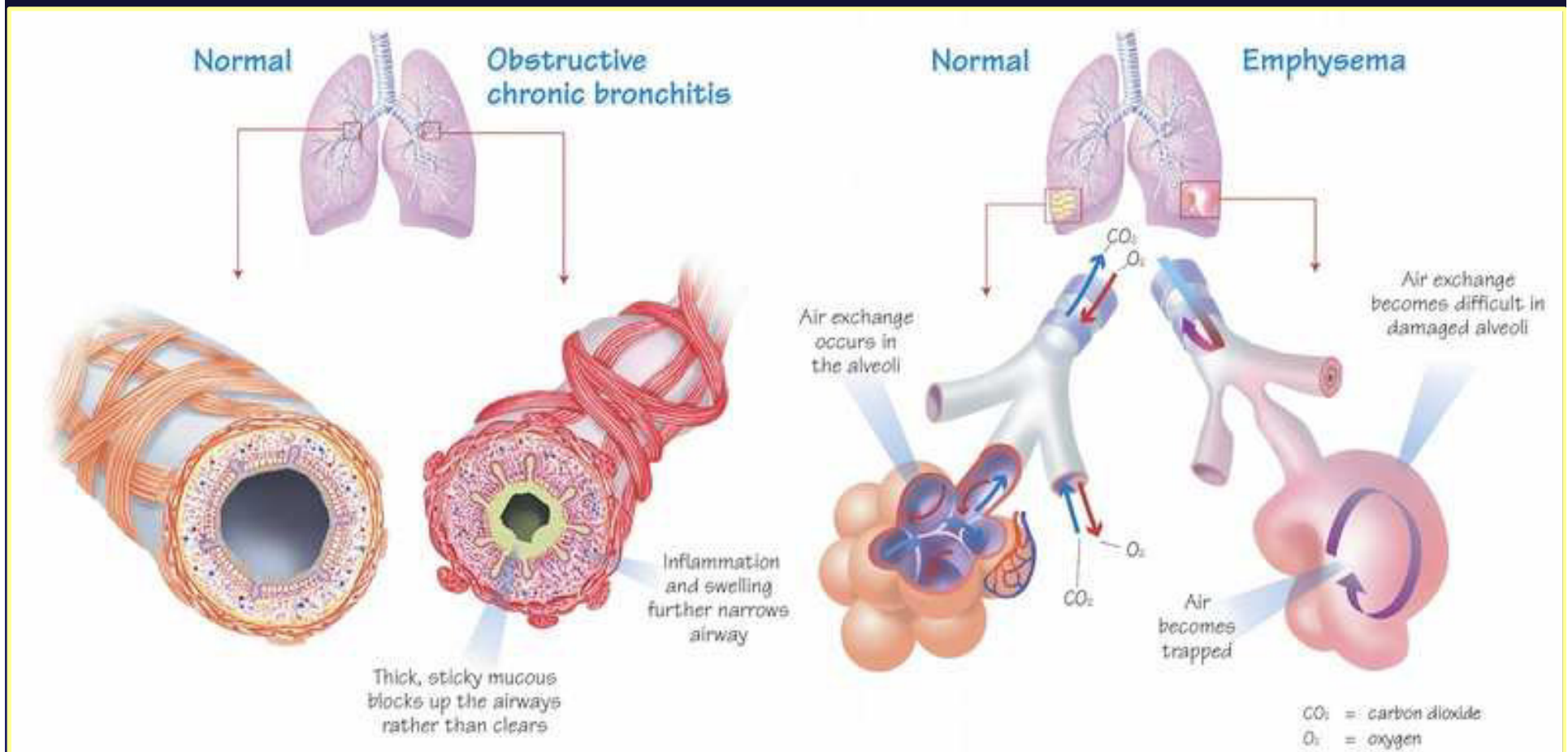
Az asthma bronchiale szövettani képe

- Az alsó légutak hámjának sérülése (kezdetben alig látható, később a részleges hámfosztódásig eljut)
- A bronchusok és bronchiolusok fokozott kontrakciós állapota, idővel simaizom hypertrophia
- Az alsó légúti nyálkahártya gyulladásos oedemája
- Fokozott alsó légúti nyákszekréció (sűrű nyák)



A COPD szövettani képe

- Az alsó légúti nyálkahártya gyulladásos oedemája
- Fokozott alsó légúti nyákszekréció (sűrű nyák)



Az asthma bronchiale két fő típusa

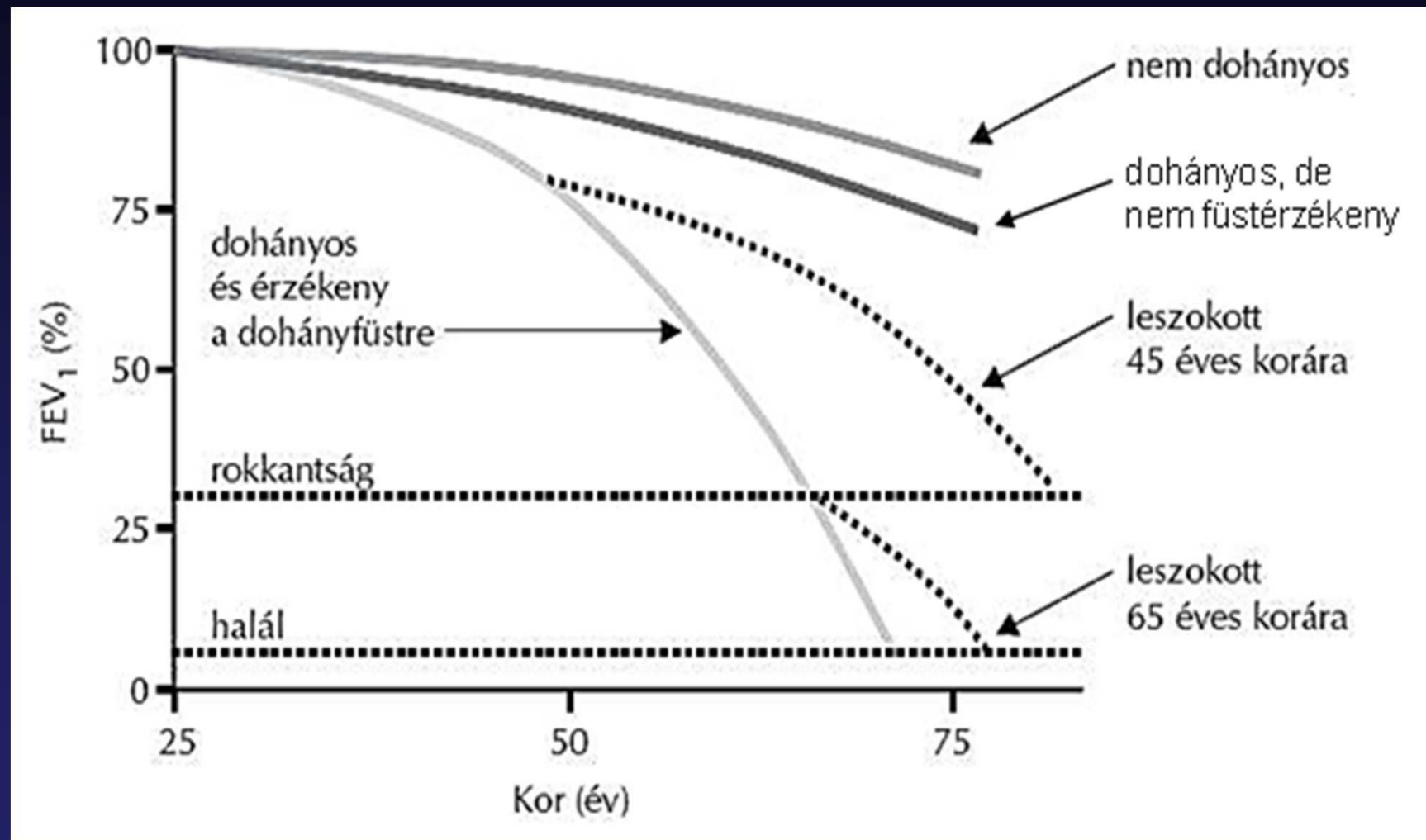
- **Extrinzik asthma** (specifikus provokáló faktor azonosítható, általában gyermekkori kezdet)
 - allergén (főleg belélegzett, de lehet táplálék is)
 - gyógyszer (aspirin vagy más NSAID, β -blokkoló, ópium)
- **Intrinzik asthma** (specifikus provokáló tényező nem azonosítható, általában felnőttkori kezdet)

Mindkét típusban rohamot provokálhatnak bizonyos nem specifikus ingerek: hideg és/vagy száraz levegő, irritáló gázok, légúti fertőzés, hyperventilatio, pszichés stressz, parasymphathicus túlsúllyal járó állapotok (pl. alvás)

A COPD rizikófaktorai

- **Dohányzás** — a COPD-s páciensek 85-90%-a korábbi vagy aktív dohányos, ugyanakkor a dohányzók 15-20%-ánál COPD fejlődik ki
- **Irritáló gázok, gőzök, szemcsék belégzése** — SO₂, nitrózus gázok, O₃, por, korom (környezetszennyezés, foglalkozási ártalom)
- **Gyakori gyermekkori gennyes bronchitis**
- **Pozitív családi anamnézis** — genetikai predispozíció (korai kezdet esetén pl. α_1 -antitripszin hiány)

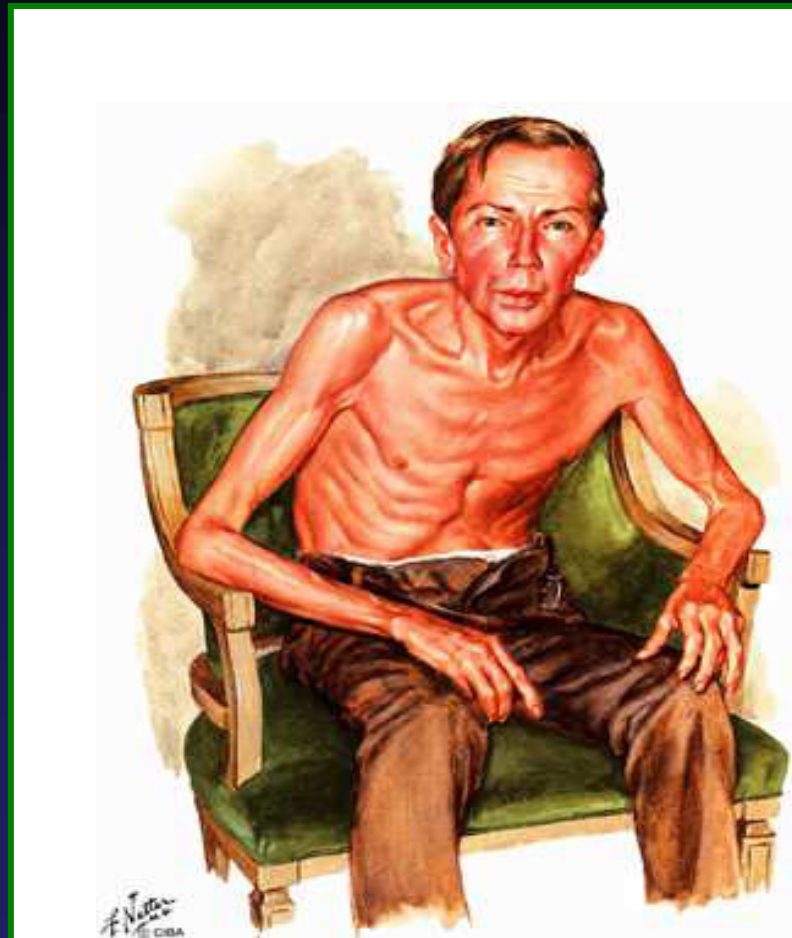
A dohányzás, a FEV1 és a COPD



A COPD megjelenése



Blue bloater (kék fújtató):
bronchitis túlsúlyú forma



Pink puffer (rózsaszín szuszogó):
emphysema túlsúlyú forma

Oki terápia

Asthma bronchiale

- A kiváltó ágens eliminációja (extrinzik asthmában)
- Deszenzitizálás (extrinzik asthmában, kisszámú allergén-típus esetén)

COPD

- A dohányzás elhagyása (ill. el se kezdése)
- Az irritáló gázok, gőzök kerülése
- A por (ill. egyéb szemcsék) belégzése elleni védekezés
- Vakcináció (influenza, pneumococcus)

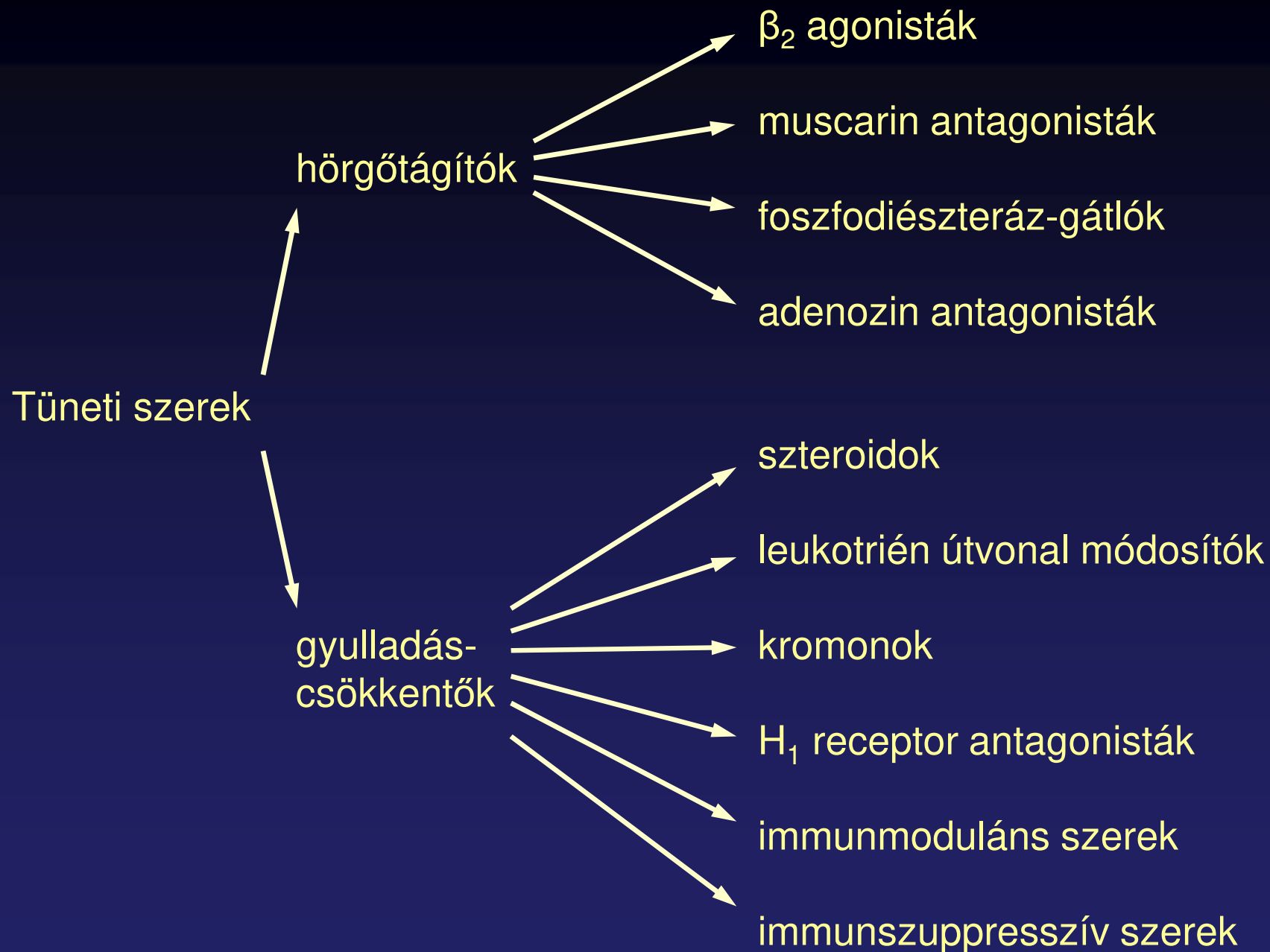
Tüneti terápia

Asthma bronchiale

- rohamoldó ill. eseti (direkt hörgőtágítás)
- preventív ill. fenntartó (gyulladáscsökkentés)

COPD

- hörgőtágítás
- gyulladáscsökkentés
- nyákoldás
- antibiotikus terápia (szükség esetén hamar)
- oxigén
- válogatott esetekben műtét (tüdővolumen-redukció, tüdőtranszplantáció)



Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai I.

- **β_2 agonisták**

- Simaizom relaxáció (a cAMP-szint növelésén keresztül)
- A nyáktermelés csökkentése
- Hízósejt-degranuláció gátlás
- A ciliáris aktivitás fokozása
- A szteroidok gyulladásgátló hatásának potencírozása
- Tachycardia (akár reflexesen is a szisztémás vasodilatatio miatt)
- Vázizom tremor
- Hypokalaemia (a vázizom fokozott kálium-felvétele miatt)
- β_2 receptor downregulation és deszenzitizáció (nyújtott hatású β_2 agonisták monoterápiában való gyakori használata során, elsősorban a simaizmon kívüli hatásokra)

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai II.

- **Muscarin antagonisták**

- Simaizom relaxáció (az acetilkolin hatásának kivédésével)
- A nyáktermelés csökkentése (szintén az acetilkolin hatásának gátlásával)
- Terápiás előny a β_2 agonistákkal szemben COPD-s illetve asthma-COPD átfedési szindrómás betegekben
- Gyenge hatás a β_2 agonistákkal összehasonlítva (főleg extrinzik asthmában)

- **Simaizomgörcs-oldók**

- Simaizom relaxáció (PDE gátlás és/vagy L-típusú Ca^{2+} csatorna gátlás révén)
- A β_2 agonistákhoz képest gyenge hatás
- A jelenlegi szisztémás készítmények hatása túl általános

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai III.

- **Xantinok** (főleg a theophyllin)
 - Simaizom relaxáció (a β_2 agonistákkal)
 - Hízósejt-degranuláció gátlás
 - A vázizmok (köztük a légzőizmok) kontraktilitásának fokozása (ryanodine receptor pozitív modulátorok)
 - A hiszton deacetiláz aktivitásának fokozása (szinergizmus a szteroidokkal)
 - Kis távolság a terápiás és toxikus plazmaszint között (monitorozást igényel)
 - Fejfájás, álmatlanság, szorongás, vázizom tremor, epileptiform görcs
 - Étvágytalanság, hányinger, hányás, hasi diszkomfort
 - Tachycardia, arrhythmia

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai IV.

- **Szteroidok**

- A gyulladásos kaszkád gyakorlatilag minden lépésének erős gátlása (ami ödéma- és nyáktermelés-csökkentő hatású)
- Erős immunszuppresszív hatás
- A hiszton deacetiláz aktivitásának fokozása (és ezáltal proinflammatorikus gének szuppressziója)
- A β_2 agonistákkal szembeni válaszkészség fokozása
- A kívánt hatások lassú kifejlődése
- A növekedés (enyhe) gátlása gyerekekben
- Szisztémás adás mellett a szteroidok tipikus mellékhatásai: osteoporosis, hyperglycemia, ingerlékenység, hypertensio, peptikus erózió és fekély, fertőzésekkel szembeni fogékonyság, a mellékvese-kéreg gátlása

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai V.

- **Leukotrién útvonal módosítók**

- A leukotrién-mediálta gyulladásos lépések gátlása (a szteroidokhoz képest gyenge)
- A légutak érzékenységének csökkentése (különösen aszpirin-indukálta nehézlégzésben hatékonyak)
- Mérsékelt bronchustágító hatás
- A hiszton deacetiláz aktivitásának fokozása (szinergizmus a szteroidokkal)
- Nem mindenki reagál rájuk
- A zileuton májkárosító (Mo.-on nincs forgalomban)
- Fejfájás
- Emésztési zavar, hasmenés

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai VI.

- **Kromonok**

- Gyulladásgátló hatás (köztük hízósejt-degranuláció gátlás)
- Biztonságosság
- A terápiás hatás gyengesége és lassú kifejlődése
- Helyi irritáció, szájszáradás
- Hányinger, étvágytalanság, ízérzési zavar

- **H₁ receptor antagonisták**

- Valamelyes gyulladásgátló hatás extrinzik asthmában
- Szedáció
- A H₁ receptor blokkolók nem elég hatékonyak az asthma kezelésében (kivéve a szezonális asthmát, ahol adjuváns szerek lehetnek)

Antiasthmaticumok kívánt és nemkívánt hatásai VII.

- **Immunmoduláns szerek**

- Körülírt (nem általános) gyulladásgátló hatás extrinzik asthmában
- Helyi irritáló hatás (a bőrben)
- Magas költség

- **Immunszuppresszív szerek**

- Erőteljes (a szteroidokét meghaladó) immunszuppresszív és ezen keresztül gyulladásgátló hatás
- Az immunszuppresszív szerek tipikus mellékhatásai: hányinger, hányás, nyálkahártya-fekély, hepatotoxicitás, anaemia, fertőzésekkel szembeni érzékenység, gyerekkorban elmaradás a fejlődésben

Hörgőtágítás I.

- **β_2 agonisták** (inhalatív; súlyos rohamban per os is)
 - rövid hatásúak (**SABA**): salbutamol (albuterol; Serevent), levosalbutamol (levalbuterol; Xopenex – Mo.-on nincs), terbutalin (Bricanyl – iv. is), fenoterol (régén: Berotec, most már csak kombinációban: Berodual)
 - hosszú hatásúak (**LABA**): salmeterol (Serevent), formoterol (Atimos), clenbuterol (Spiropent), bambuterol (a terbutalin prodrug-ja; Mo.-on nincs), procaterol (Mo.-on nincs)
 - ultrahosszú hatásúak (**ultra-LABA**) – főleg COPD-ben: indacaterol (Onbrez Breezhaler), olodaterol (Striverdi Respimat), vilanterol (csak kombinációban), abediterol

Hörgőtágítás II.

- **Muscarin antagonisták** (inhalatív)
 - rövid hatású (**SAMA**): ipratropium bromid (Atrovent, Berodual)
 - hosszú hatású (**LAMA**): tiotropium bromid (Spiriva), aclidinium bromid (Bretaris Genuair), glycopyrronium bromid (Seebri Breezhaler – csak COPD), umecclidinium bromid (Incruse – csak COPD)

Hörgőtágítás III.

- **Foszfodiészteráz (PDE) gátlók** (elsősorban per os – alárendelt jelentőségűek)
 - Nem specifikus PDE gátlók (L-típusú Ca-csatorna-gátló hatás is): papaverin (Papaverin)
 - Szelektív PDE4 gátlók: roflumilast (Daxas, Daliresp), cilomilast (Ariflo – Mo.-on nincs) – csak COPD
- **Adenozin receptor antagonisták** (PDE gátlás is; per os; súlyos rohamban iv. is)
 - metilxantinok: theophyllin (Retafyllin, Euphyllong), aminophyllin (theophyllin-etiléndiamin; Diaphyllin), doxofylline (Doxofylline), coffein (elméleti jelentőségű)
 - propilxantinok: enprofyllin (Nilyph – Mo.-on nincs)

Gyulladáscsökkentés I.

- **Szteroidok** (inhalatív; súlyos rohamban per os és iv.)
 - csak inhalatív (ICS): budesonid (Aerox, Miflonide), fluticason (Flixotide), beclometason (Clenil), flunisolid (Mo.-on nincs), ciclesonid (Mo.-on nincs)
 - csak per os vagy iv.: prednisolon (Rheosolon, Di-Adreson), methylprednisolon (Medrol)
- **Leukotrién útvonal gátlók** (per os – csak asthma)
 - CysLT₁ receptor antagonisták (LTRA): zafirlukast (Accolate), montelukast (Singulair), pranlukast (Mo.-on nincs)
 - 5-lipoxigenáz-gátló: zileuton (Mo.-on nincs)

Gyulladáscsökkentés II.

- **Kromonok** (inhalatív – csak asthma)
 - cromolyn, nedocromil (Mo.-on nincsenek)
- **H₁ receptor gátlók** (per os – csak asthma)
 - cetirizin (Zyrtec), levocetirizin (Xyzal), fexofenadin (Altiva) – alárendelt jelentőségűek

Gyulladáscsökkentés III.

- **Immunmodulánsok** (sc.) – drága szerek, csak asthma
 - omalizumab (IgE-re specifikus humanizált IgG; Xolair – extrinzik asthmában)
 - quilizumab (IgE-t kötő humanizált antitest – fejlesztés alatt)
 - benralizumab (IL-5 receptor elleni Ig → eosinophil granulocytá ADCT ↓ – extrinzik asthmában; Mo.-on nincs)
 - mepolizumab (IL-5 elleni humanizált IgG; Nucala – extrinzik asthmában)
 - reslizumab (IL-5 elleni humanizált IgG; Cinquaero – extrinzik asthmában; Mo.-on nincs)

Gyulladáscsökkentés IV.

- **Immunmodulánsok** – folyt.
 - lebrikizumab (IL-13 elleni humanizált antitest; teljesített fázis II. – extrinzik asthmában)
 - tralokinumab (IL-13 elleni humanizált antitest; fázis III. alatt – extrinzik asthmában)
 - brodalumab (IL-17 receptor antagonistá humán antitest; Kyntheum – fázis II. extrinzik asthmára; Mo.-on nincs)
 - secukinumab (IL-17 elleni humán IgG; Cosentyx – fázis II. extrinzik asthmára)

Gyulladáscsökkentés V.

- **Immunmodulánsok** – folyt.
 - dupilumab (IL-4 receptor antagonist humanizált antitest, ami gátolja az IL-13 útvonalat is; teljesített fázis II. – extrinzik asthmában)
 - etanercept ($\text{TNF}\alpha$ szolubilis receptor; Enbrel – nem igazolta a várakozásokat)
- **Immunszuppresszívumok** (per os, sc., im., iv. – csak asthma)
 - methotrexat (Metoject), ciclosporin (Sandimmun); utolsóként választandó szerek

Állandó kombinációk I.

- **Szteroid (ICS) + LABA**
 - salmeterol + fluticason (Seretide, Thoreus)
 - salmeterol + budesonid (ReviX Axahaler)
 - formoterol + beclometason (Foster)
 - formoterol + budesonid (Symbicort)
- **Szteroid (ICS) + ultra-LABA** – csak COPD
 - vilanterol + fluticason (Relvar Ellipta)

Állandó kombinációk II.

- **SABA + muscarin antagonist**
 - fenoterol + ipratropium bromid (Berodual)
- **ultra-LABA + muscarin antagonist** – csak COPD
 - indacaterol + glycopyrronium bromid (Ultibro Breezhaler)
 - vilanterol + umeclidinium bromid (ANORO)
 - olodaterol + tiotropium bromid (Spiolto Respimat)

GINA szerinti asthma-kontroll felmérés

A. Tüneti kontroll		Az asztmakontroll szintje		
Az utóbbi 4 hétben a beteg tapasztalata:		Jól kontrollált	Részlegesen kontrollált	Nem kontrollált
Nappali asztmás tünet hetente több mint kétszer	Igen  Nem 	Egyik sem ezek közül	1-2 ezek közül	3-4 ezek közül
Éjszakai felébredés asztma miatt	Igen  Nem 			
Rohamoldó használat tünetek miatt hetente több mint kétszer	Igen  Nem 			
Fizikai korlátozottság asztma miatt	Igen  Nem 			

B. A rossz kimenetel kockázati tényezői

- A kockázati tényezők felmérése a diagnóziskor és ezután rendszeresen szükséges
- A FEV1 érték mérése a kezelés előtt, 3-6 hónapos fenntartó kezelés után és ezután rendszeresen szükséges

A ROSSZ KIMENETEL LEHET

- Exacerbáció
- Tartós légzési korlátozottság
- Gyógyszermellékhatás

Az asthma kezelési lépcsői

	1. LÉPCSŐ	2. LÉPCSŐ	3. LÉPCSŐ	4. LÉPCSŐ	5. LÉPCSŐ
PREFERÁLT FENNTARTÓ TERÁPIA	-	Alacsony dózisú ICS	Alacsony dózisú ICS/LABA	Közepes/magas dózisú ICS/LABA	Kiegészítő anti-IgE, mepolizumab vagy tiotropium kezelés
EGYÉB FENNTARTÓ TERÁPIA	Alacsony dózisú ICS	Leukotrién receptor antagonistá (LTRA)	Közepes/magas dózisú ICS Alacsony dózisú ICS+LTRA (vagy +teofillin*)	Közepes/magas dózisú ICS+LTRA vagy hozzáadott tiotropium** kezelés	Kiegészítő alacsony dózisú orális szteroid
ROHAMOLDÓ	Sz.sz. rövid hatású béta ₂ -agonista (SABA)		Sz.sz. SABA vagy kis dózisú ICS/formoterol		

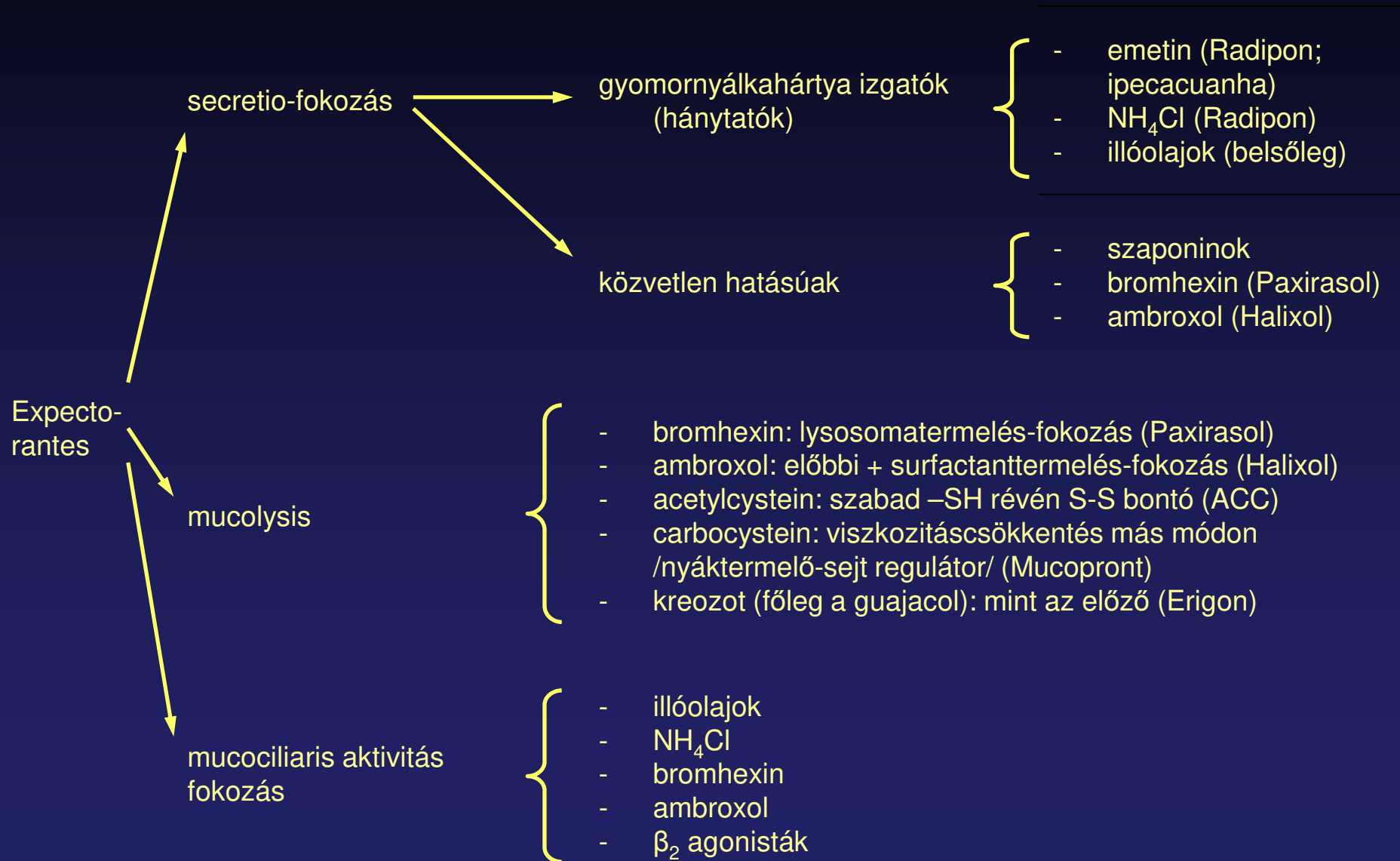
* 6-11 éves gyermekeknek a theophyllin nem ajánlott és a 3. lépcsőn közepes dózisú ICS javasolt

** Tiotropium soft-mist inhaler hozzáadott kezelésként indikált, gyakori exacerbációk esetén, 18 évek kor felett

Nyákoldás COPD-ben

- **β_2 agonisták, antimuscarin szerek, metilxantinok**
(mérséklék a hiperszekréciót, javítják a mucociliaris aktivitást)
- **Expektoránsok**
 - acetylcystein (antioxidáns is), carbocystein, bromhexin, ambroxol

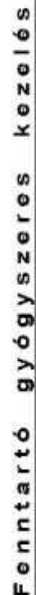
Nyákoldók



A COPD súlyosság szerinti osztályozása (bronchodilatátor alkalmazása után mért FEV₁ alapján)

Stádium	Súlyossági fokozat	Spirometriás paraméter
I.	Enyhe	FEV ₁ /FVC < 0,7
		FEV ₁ ≥ ref. 80%-a
II.	Közepesen súlyos	FEV ₁ /FVC < 0,7
		ref. 50%-a ≤ FEV ₁ < ref. 80%-a
III.	Súlyos	FEV ₁ /FVC < 0,7
		ref. 30%-a ≤ FEV ₁ < ref. 50%-a
IV.	Nagyon súlyos	FEV ₁ /FVC < 0,7
		FEV ₁ < ref. 30%-a
		vagy FEV ₁ < ref. 50%-a és krónikus légzési elégtelenség *

Gyógyszeres kezelés



Évente legalább egyszer: FEV₁ és FEV₁/FVC meghatározása (8)

A COPD akut exacerbációja

- **Akut exacerbáció:** a beteg állapotának legalább két napja tartó rosszabbodása, amely hirtelen kezdődött, meghaladja a panaszok szokásos napi ingadozását és a fenntartó kezelés megváltoztatását teszi szükségessé.
- **80%-ban** infektív („purulens”), **20%-ban** nem infektív („mukoid”)

Akut exacerbáció kezelése

- Az alapbetegség gyógyszerelésének fokozása mind **asthma bronchiale**, mind **COPD** esetében
- Megfontolandó a tartós oxigénterápia (napi 15 óra) bevezetése súlyos **COPD**-ben (leromlott fizikum esetén mechanikus lélegeztetéssel kiegészítve)
- Mivel **COPD**-ben az akut exacerbáció 80%-ban infektív, antibakteriális kemoterápia (főleg ún. respirációs fluorokinolonokkal, pl. ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

Oxigénterápia

- Oxigénpalack: O_2 200 atmoszféra nyomáson 100 %-os a koncentrációban
- Oxigénkoncentrátor: szobalevegőből állít elő 90-96 %-os koncentrációjú oxigént (hálózati árammal működik)
- Folyékony oxigén: mobilis oxigénpalack (az O_2 $-183\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtve folyékony halmazállapotú)

Köszönöm a figyelmet!