

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve  
Az asztma diagnosztizálásáról, kezeléséről és gondozásáról**

*Készítette: a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium*

## **Tartalomjegyzék**

### **I. Alapvető megfontolások**

#### **1. Bevezetés, alapvető megfontolások**

- A szakmai irányelv elkészítésének indoka, előzmények
- A szakmai irányelv célja, érvényességi területe

#### **2. Az asztma bronchiale definíciója, epidemiológiája és mechanizmusa**

- 2.1. Az asztma bronchiale definíciója
- 2.2. Az asztma epidemiológiája, ellátásának költségei
- 2.3. Az asztma kialakulásának kockázati tényezői
- 2.4. Az asztma pathomechanizmusa

### **II. Diagnózis**

#### **3. Az asztma bronchiale diagnózisa és klasszifikációja**

- 3.1. Az asztma diagnosztizálása
- 3.2. Az asztma differenciáldiagnosztikája
- 3.3. Az asztma klasszifikációja

### **III. Kezelés**

#### **4. Az asztma kezelésében használt gyógyszerek és módszerek**

- 4.1. A gyógyszerbevitel módjai asztmában
- 4.2. A fenntartó terápia gyógyszerei
- 4.3. Tüneti szerek, rohamoldók
- 4.4. Alternatív és kiegészítő terápia asztmában

#### **5. Az asztma kezelése és prevenciója**

- 5.1. Az orvos-beteg kapcsolat kialakítása
- 5.2. A kockázati faktorok meghatározása és kerülése
- 5.3. Az asztma kezelése és monitorozása
- 5.4. Az exacerbációk kezelése
- 5.5. Az asztma kezelése különleges helyzetekben

### **IV. Rehabilitáció**

### **V. Gondozás**

### **VI. Irodalomjegyzék**

### **VII. Melléklet**

## **I. Alapvető megfontolások**

### **1. Bevezetés**

#### **1.1. A szakmai irányelv elkészítésének indoka, előzmények**

*A légúti allergiás betegségek, ezen belül az asztma előfordulási gyakoriságának gyors növekedése komoly népegészségügyi probléma a fejlett és fejlődő világban egyaránt. A prevalencia világszerte észlelt – földrajzi környezettől és gazdasági fejlettségtől független, - ugyan különböző fokú, de gyors növekedése erőteljes, globális környezeti hatásokra utal.*

*Az asztma epidemia oka komplex és valószínűleg multifaktoriális. Szerepet játszanak benne mindazok a XX. században végbement változások, amelyek alapvetően változtatták meg az ember természeti környezetét és életmódját.*

Az asztma kezelésének lehetőségei az elmúlt néhány évtizedben nagy mértékben fejlődtek. A betegség gyulladásos mechanizmusának a megértéséből származóan, új molekulák előállítását eredményező farmakológiai felismerések születtek, másrészt a belégzők technikai fejlesztésének köszönhetően bővült és javult a gyógyszerek légúti bejuttatásának módja.

Az asztmás betegpopuláció ellátásának lehetőségei, a gyógyszeres terápia hozzáférhetősége azonban országonként változik, másrészt az egészségügyi hatóságoknak szüksége van a kezelés költségeit prognosztizáló adatokra, ezért az 1995-ben elkészült első nemzetközi asztma terápiás ajánlás felhívja a nemzeti ellátó rendszereket, hogy készítsék el saját országuk részére az asztmás betegek korszerű ellátását, gondozását célzó nemzeti ajánlásokat. Fenti nemzetközi ajánlást Global Strategy for Asthma Management and Prevention, a Workshop Report címmel tette közzé az Egészségügyi Világszervezet (WHO) és a National Heart, Lung and Blood Institute (USA) szakértői munkacsoportja, a programnak a Global Initiative for Asthma (GINA) megnevezést adva.

A bővülő ismeretek és terápiás lehetőségek megkivánták az ajánlás időszakos megújítását. A GINA legutóbbi változata 2006 novemberében készült el. A felújítás alapját azok az asztmával kapcsolatos, 2004. december 31-ig megjelent közlemények képezték, amelyeknek tudományos adatait, terápiás megállapításait a GINA Tudományos Bizottsága elfogadta. A megállapítások evidencia szintjét az alábbiak szerint adták meg:

„A” szintű evidencia: nagy számú beteg bevonásával végzett randomizált, kontrollált vizsgálatokban ellenőrzött és hatékonynak tartott terápia

„B” szintű evidencia: kevés randomizált, kontrollált vizsgálatban szerzett eredmények alapján született minősítés, emiatt még bizonytalan hatású terápia

„C” szintű evidencia: nem randomizált klinikai vizsgálatokból származó adatokat, de pozitív klinikai terápiás tapasztalatokat jelöl

„D” szintű evidencia: olyan megegyezésen alapuló szakértői testületi döntés, amely klinikai tapasztalatokra épül, irodalmi adatokkal nincs alátámasztva

A Pulmonológiai Szakmai Kollégiumnak „Az asthma bronchiale diagnosztikája és terápiája. A felnőtt asthmás betegek ellátásának szervezeti felépítése” című, a GINA alapján íródott első ajánlása, diagnosztikus és terápiás protokollja, 1997-ben jelent meg, felújítása először 2001-ben történt. Most időszerűvé vált, hogy a protokollt az azóta összegyűlt új ismereteknek és a szakmai irányelvek elvárásainak megfelelően átdolgozzuk. Az irányelvek készítésében a GINA legutóbbi, 2006. évi megállapításait, ajánlásait vettük figyelembe.

Az irányelv elérhető a Magyar Tüdőgyógyász Társaság honlapján: [www.tudogyogyasz.hu](http://www.tudogyogyasz.hu)

#### **1.2. A szakmai irányelv célja, érvényességi területe**

Az irányelv célja olyan átfogó összefoglalást adni az asztma kezeléséről és gondozásáról, ami iránymutató a pulmonológiai szakellátás és az alapellátás, valamint a sürgősségi ellátás területén.

Jelen irányelv a felnőttkori asztma szakmai kérdéseivel foglalkozik. Az asztma gyermekkorban is gyakori betegség és bár kezelésének elve számos ponton megegyezik a felnőttkori asztma kezelésével, mégis több olyan speciális problémát vet fel, amely a gyermekgyógyászat kompetenciájába tartozik. Ezért a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium irányelve érdemben nem foglalkozik a gyermekkori asztma kérdéskörével.

## **2. Az asztma bronchiale definíciója, epidemiológiája és mechanizmusa**

## 2.1. Az asztma bronchiale definíciója

Az irodalomban a legutóbbi, általánosan elfogadott asztma definíció (N.I.H./WHO, 2006. GINA) (1) :

„Az asztma a légutak krónikus gyulladással járó betegsége, amelynek kialakulásában számos gyulladással járó sejt és sejt produktum szerepet játszik. A gyulladással és következményes légúti hiperreaktivitással járó eredményeként visszatérően lépnek fel sípóló légzéssel, dyspnoeával, mellkasi feszüléssel, köhögéssel járó epizódok főként éjszaka, vagy kora reggel. A tünetek kiterjedt, változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, ami spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására legtöbbször reverzibilis”.

*Az asztma klinikai spektruma, megjelenési formája a betegség nagyon különböző fenotípusaiból áll össze, amelyeknek klinikai tünetei (köhögés, sípóló légzés, mellkasi feszülés, nehézlégzés ismétlődő epizódja) azonban hasonlóak.*

*A tünetek klasszikus esetben rohamokban, időszakosan jelentkeznek, a légúti gyulladás azonban krónikus, folyamatosan jelen van.*

*A hörgők immunhisztopatológiai jellemzői asztmában: a légúti epithelium pusztulása, kollagénlerakódás a bazálmembrán alatt, nyálkahártya oedema, hisztocit-aktiváció, gyulladással járó sejtes infiltráció (eosinophilek, Th-2 lymphocyták, súlyos asztma-exacerbációban neutrophilek).*

*Az asztma krónikus betegség, a panaszok kialakulása rendszeres gondozással, preventív gyógyszeres terápiával legtöbbször megelőzhető, a tünetek kezelhetők, de a betegség nem gyógyítható.*

*Mára kellően bizonyított, hogy az asztma klinikai manifesztációi - a nappali és éjszakai tünetek, a korlátozott fizikai aktivitás - megfelelő kezeléssel jól kontrollálhatók. Jól kontrollált asztma esetében a tünetek ritkán jelentkeznek és a súlyos exacerbációk is ritkák.*

## 2.2. Az asztma epidemiológiája és ellátásának költségei

### 2.2.1. Asztma prevalencia és mortalitás

A valós asztma prevalencia megállapítását célzó epidemiológiai felmérések nehézségeit és pontatlanságát a betegség egyértelmű definíciójának a hiánya, a kérdőíves felmérések hibái és a légúti obstrukcióval járó egyéb kórképek hasonló tünettana adja.

Standardizált mérési módszerekkel végzett felmérésekben az asztma előfordulási gyakoriságát gyermek és felnőtt populációban 1-18% közötti értékekben adják meg, azaz a prevalencia trend széles sávban szór. Az utóbbi néhány évtizedben a világ legtöbb részén az asztma prevalenciája folyamatosan nőtt, mostanra néhány országban a növekedés üteme lassult illetve az emelkedő tendencia megállt. A hatvanas évekig sok országban, például a Szahara alatti Afrika nagy részén, az asztma csaknem ismeretlen megbetegedés volt, ma előfordulási gyakorisága itt is közelít a nyugati világban mért adatokhoz. A városi és vidéki környezetben élők között a prevalenciában megjelenik némi különbség, különösen a fejlődő világ országaiban, a városban élők gyakrabban betegszenek meg. Nagyobb továbbá az asztma előfordulási gyakoriság a vidékről városba költözötték első generációs leszármazottai között is, mint a szülők nemzedékében.

Európa legtöbb országában az átlagos asztma prevalencia 5-10% körüli ( European Lung White Book, 2003).

A hazai tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott felnőtt asztmás betegek száma 2006-ban 209 103, ami 2 %-os előfordulási gyakoriságnak felel meg. Ez az adat, szemben a leggyakrabban kérdőíves felmérésekből származó nemzetközi adatokkal, olyan betegeket takar, akiknél az asztmát szakorvos diagnosztizálta. Ha figyelembe vesszük, hogy a kérdőíves felmérésekben legtöbbször valamely asztma tünet (pl. sípóló légzés) valamikori meglétére adott igenlő válasz alapján születik asztma diagnózis, belátható, hogy az ilyen típusú epidemiológiai vizsgálatok diagnosztikus hibalehetősége nagy. A tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott asztmás betegszám nem tartalmazza a gyermek asztmásokat, hazai felmérések szerint a gyermekkori asztma előfordulási gyakorisága 2-3%. Mindezt összevetve megállapítható, hogy a hazai prevalencia adatok hasonlóak az európai átlaghoz. Az éves új megbetegedések száma (incidencia) az utóbbi 5 évben 10000-18000 közötti érték.

Az asztma mortalitás nem korrelál a betegség előfordulási gyakoriságával, Európa legtöbb országában és az USA-ban is 5/100 000 asztmás/év körüli érték, csak néhány országban nagyobb ennél.

### 2.2.2. Az asztma ellátásának társadalmi összköltsége

Az asztma ellátásának költségei, a direkt (gyógyszer költség, kórházi és ambuláns ellátás) és indirekt (munkából való kiesés, halálozás) kiadások - világszerte tetemesek. 2000-ben végzett hazai vizsgálatban (HUNAIR) egy felnőtt asztmás betegre vetített átlagos társadalmi összköltség 119 313 Ft volt évente, ami enyhe perzisztáló asztmában 70 543Ft, súlyos asztmában ennek csaknem négyszerese, 275 231 Ft. Gyermekek betegek esetében a költségek - elsősorban a szülők munkából való kiesése miatt – nagyobbak.

A kiadások egyértelmű összefüggést mutatnak az asztma súlyosságával és az asztma kontroll fokával. A szakmai irányelvek útmutatásai alapján végzett kezelés költségkímélő, a korszerű terápiával az asztma kontroll a betegek nagy részében elérhető és fenntartható. Ezzel csökkenthető a költséges ellátást igénylő asztma exacerbációk és sürgősségi vizitek száma.

### **2.3. Az asztma kialakulásának kockázati tényezői**

A globális asztma epidemia oka komplex és valószínűleg multifaktoriális, a betegség kialakulása genetikai és környezeti tényezők együttes függvénye (1. táblázat).

#### **2.3.1. Az asztma genetikai háttere**

Az asztma pathogenezisében nagyszámú gén involvált, amelyek különböző etnikai csoportokban eltérőek lehetnek. Az asztma genetikai komplexitására utal, hogy 20 különböző genomterületen találtak asztmára hajlamosító géneket, ezek általában 10-20 millió bázispár nagyságúak és egyenként több száz jelölt gént is tartalmazhatnak. Eddigi genetikai asszociációs vizsgálatokban több mint 500 jelölt gént neveztek meg. A kutatások az ún. major génekre összpontosítanak, amelyek meghatározzák: az atopia kialakulását, az allergen specifikus IgE termelődést, - a bronchialis hyperreaktivitás kialakulását, - a gyulladáshoz mediátorok (citokinek, kemokinek, növekedési faktorok) expresszióját,- a Th1/Th2 immunválasz arányát. Szegregációs analízissel vizsgálva, genetikai kapcsoltságot találtak az össz-IgE-szint, továbbá az eosinophilia és az 5q31 régió között. Az 5q31-33 régió több olyan gént tartalmaz, amely meghatározó az asztmás válasz kialakulásában (IL-4, IL-5,IL-13).Kapcsoltságot találtak a 20p13-as kromoszómaregióban az ADAM33 gén és a bronchialis hyperreaktivitás között. Feltételezik továbbá, hogy ez a gén játszik szerepet a bronchialis remodelling folyamatában.

Farmakogenomikai különbségek magyarázhatják a terápiára adott választ is asztmában. Az 5-lipoxygenase gén promoterében található génvariációkról kimutatták, hogy befolyásolják az antileukotriének hatását. A  $\beta$ -adrenoceptor gén a citokin géncsoport mellett helyezkedik el az 5q32-es pozícióban. Különböző polymorphismusait írták le, a Gly16 génváltozat asztmásokban gyakrabban fordul elő a betegség szteroid dependens formájában.

A Gly 16 homozygotákban nagyobb a valószínűsége a  $\beta$ 2-agonista kezelés hatására kialakuló deszenzitizációnak, mint az Arg16 homozygotákban. Az 5q32 locuson található a glycocortocoid receptor (GcR) gén is. A GcR genetikai sokféleségéből adódó következmények nagymértékben befolyásolhatják a szteroidok gyulladáscsökkentő hatását (fokozott vagy csökkent szteroid érzékenység).

#### **2.3.2. Környezeti tényezők az asztma kialakulásában**

##### **2.3.2.1. Az infekciók szerepe, a higiénia hipotézis**

Megfigyelések szerint a csecsemő és gyermekkorban elszennvedett infekciók gyakorisága és az allergiás kórképek kialakulása között fordított összefüggés áll fenn. Erre alapozva született meg az ún. higiénia hipotézis, amely szerint az asztma megjelenési gyakoriságának növekedése az emberiséget korábban sújtó gyakori, nagy járványok visszaszorításával, a megváltozott, jobb lakóhelyi higiéniaival, a védőoltások bevezetésével és az antibiotikumok használatával kapcsolatos ( ez utóbbiak károsítják a normál bélflórát, jöllehet a nem-pathogen microbák jelenléte a bélben alapvető a humán immunrendszer érési folyamatában, a nem atópiás irányú fejlődés alakulásában). A higiénia hipotézis immunbiológiai alapját az adja, hogy az immunrendszer érését az élettani Th1 irányba bakteriális és vírus infekciók irányítják, mintegy ellensúlyozva az újszülöttkori fiziológiás Th2-típusú immundominanciát. Ha a szervezet mikrobiális terhelése a korai életkorban elmarad, az a Th1-típusú immunválasz gyengülését és az allergiás betegségek kialakulásához vezető kiegyensúlyozatlan Th2 túlsúlyt eredményezi. Azonban bizonyos gyermekkori vírus infekciók (RSV, parainfluenza és rhinovírusok) esetében ez a protektív hatás nem igazolható, ellenkezőleg, az IgE termelődés fokozódását okozhatják. RSV infekció kapcsán kialakuló bronchiolitis után több évig követve gyermekeket, többségükben csökkent tüdőfunkciót és bronchiális hyperreaktivitás kialakulását észlelték.

Egyre több adat szól amellett, hogy az atípusos bakteriális fertőzések (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) asztmára jellegzetes légúti gyulladás, illetve asztma exacerbációk kiváltói lehetnek.

### 2.3.2.2. Levegőszennyeződés

A levegőszennyeződés etiológiai szerepe máig kérdéses asztmában, jóllehet a betegség gyakoriságának a nyugati világban tapasztalt növekedését kézenfekvőnek tűnt a fejlett ipar és autóforgalom okozta levegőszennyeződéssel magyarázni. Epidemiológiai vizsgálatok ezt nem tudták egyértelműen alátámasztani, a légszennyező ágensek nem tekinthetők az asztma kizárólagos etiológiai faktorainak. Ugyanakkor kimutatható, hogy hatásokra nő a légúti epithelium permeabilitása, kedvezve ezzel az allergének légúti penetrációjának. Kialakult asztmában az ózon fokozza a BHR-t és a gyulladásos citokinek termelődését. A kéndioxid (SO<sub>2</sub>) és a finom szemcsenagyságú szulfátok (SO<sub>4</sub>) kis mennyiségben is képesek bronchospasmust provokálni. A fűadárt olaj részecskék önmagukban vagy pollen fragmentumokkal kötődve allergiás gyulladást indukálhatnak. A nitrogéndioxid (NO<sub>2</sub>) a gáztűzhelyeket használó háztartásokban a legfontosabb lakáson belüli légszennyező ágens, ami fokozza a légúti gyulladást.

### 2.3.2.3. Allergén expozíció

Gyermekekben a környezeti allergén mennyisége a szenzitizáció fontos kockázati tényezője, de az asztma kialakulásában az allergén környezet speciális oki szerepe már nem egyértelmű. Kialakult allergiás asztmában ugyanakkor a lakáson belüli (atkák, csótány, állati szőrök, penészgombák, toll) és lakáson kívüli allergének (pollenek, penészgombák) fontos exacerbációt okozó ágensek.

Az asztma prevalencia a vidéki környezetben élő gyermekek között kisebb, mint a városban felnővők között, amit a lakókörnyezet endotoxin tartalmával magyaráznak. Az endotoxin a Gram negatív baktériumok sejtfalának komponense, erős immunstimuláns, segíti a Th1 irányú immundeviációt. Valószínűleg ezzel magyarázható a „macska” paradoxon is, amely szerint a macska közelsége a korai gyermekkorban protektív hatású az allergizálódás folyamatára illetve az asztma kialakulására. Más vizsgálatok szerint, ezzel ellenkezőleg, növeli az allergizálódás kockázatát.

### 2.3.2.4. Étkezési szokások, dohányzás

Az anyatejes táplálás preventív hatását nagyszámú vizsgálat ellenőrizte. Ezek alapján az mondható, hogy a tápszerrel illetve tehéntejjel táplált gyermekek között a korai gyermekkorban gyakoribbak a sípoló légzéssel járó légúti betegségek. A későbbi életkorban az antioxidánsokban (pl. C-vitamin), mangánban, halban szegény étrend kedvez az asztma kialakulásának.

Az anya dohányzása a terhesség és a korai gyermekkor idején a tüdő fejlődésének az elmaradását, a tüdőfunkció károsodását eredményezi, ami predisponálja a gyermekeket az asztma kialakulására. Nagyszámú közlemény meta-analízise szerint a szülők dohányzása 6 éves korig 37%-kal, 6 éves kor után 13%-kal növeli az asztma kialakulásának a valószínűségét.

### 2.3.2.5. Asztmát okozó foglalkozási ágensek

Ma már több mint 300 foglalkozási ágens ismert, mint asztmát kiváltó tényező, ezeknek azonban csak egy része az, amely allergénként, IgE-függő immunológiai reakción alapuló megbetegedést okoz. A foglalkozási allergének két lényeges csoportját a nagy molekulatömegű szerves anyagok ( állati és növényi eredetű ágensek, enzimek), valamint kis molekulatömegű szerves és szervetlen vegyületek (fémek, gyógyszerek, diisocyanatok, gyanták, stb.) képezik (2. táblázat )

Számos foglalkozási asztmát okozó ágens esetében ismert az expozíciónak az a szintje, amely felett a szenzitizáció kialakul. Légúti irritánsok nagy koncentrációja is okozhat foglalkozási asztmát, a betegségnek ezt a formáját „irritáns indukálta asztmaként” is jelölik.

Az atopia megléte illetve a dohányzás fokozza a foglalkozási ágensre történő szenzitizáció kialakulásának kockázatát.

## 2. 4. Az asztma pathomechanizmusa

Az asztma a légutak krónikus gyulladásos betegsége, amit bronchialis hyperreaktivitás (BHR) kísér. A klinikai tünetek e két körélettani jellemző, a gyulladás és hyperreaktivitás következményei. A légúti áramlási korlátozottság a hörgő simaizom kontrakció, a nyálkahártya oedema, a mucus hiperszekréció és a légúti strukturális átépülés, a remodeling következménye.

A légúti gyulladás: A klinikai kép heterogenitása és a bronchialis inflammáció sejtes mintázatának különbözősége ellenére a légúti gyulladás az asztma általános patológiai jellemzője. A krónikus gyulladás azokban az asztma formákban is kimutatható, amelyekben a tünetek sporadikusak. Az asztma súlyossága és a gyulladás intenzitása közötti kapcsolat nem egyértelmű. A gyulladás a légutak egészében jelen van, a legtöbb beteg esetében a felsőlégutak, az orr is érintett, de élettani hatása legkifejezettebb a közepes méretű hörgők szintjén.

Gyulladásos sejtek: az asztmás gyulladást aktivált hízósejtek, nagyszámú aktivált eosinophil sejt és Th2 lymphocyták jellemzik. A belőlük felszabaduló mediátoranyagok felelősek a tünetekért. A hízósejtek aktivációját klasszikus esetben a nagy affinitású IgE receptorokon keresztül allergének okozzák, de ozmotikus stimulusok hatására is degranulálódnak (pl. terhelés indukálta asztmában). A felszabaduló mediátoranyagok a histamin, cysteinyl leukotriének, prostaglandin D2. Az eosinophilsejtek a légúti epitheliumot károsító toxicus proteinek, továbbá növekedési faktorokat termelnek és szerepük van a légúti remodeling folyamatában. A T-lymphocyták citokinek, mint az IL-4, IL-5, IL-9 és az IL-13 szabályozzák a B-sejtek IgE termelését és a szöveti eosinophilia kialakulását. A dextrikus sejtek antigén prezentáló sejtekként működnek, segítik az allergén-specifikus T-sejt képződést. Súlyos asztmában a légúti gyulladásban neutrophil sejtek is involváltak, pathophysiologiai szerepük egyelőre bizonytalan.

Strukturális sejtek: A légutak strukturális sejtjei, az epiteliális és endoteliális sejtek, a fibroblasztok és a légúti simaizomsejtek is gyulladásos mediátorokat (citokinek, kemokinek és lipid mediátorok) termelnek. Számukat tekintve a strukturális sejtek adják a gyulladásos sejtek döntő többségét, és a krónikus légúti gyulladást eredményező mediátorok fő forrását képezik. A légúti epitheliumot korábban, mint egyszerű barrierfunkciót ellátó szövetet írták le. Az epiteliális sejtek aktivitása azonban ennél sokkal összetettebb, mediátoranyagokat termelnek, a neuropeptideket lebontó endopeptidázokat és a normális epithelium regenerációjában résztvevő fibronectint szekretálnak. Az epiteliális sejtek állnak közvetlen kapcsolatban a környezettel, és valószínűleg kulcsszerepük van az inhalált ágensek hatására kialakuló gyulladásos reakció szabályozásában. A fibroblastok és myofibroblastok kötőszöveti elemeket, kollagént és proteoglykanokat szekretálnak, amelyeknek a légúti remodeling kialakulásában van szerepük. A légúti idegsejtek is involváltak a gyulladás kialakulásában.

A légutak strukturális átépülése asztmában: A légúti gyulladás mellett az asztmások egy részében irreverzibilis strukturális változás, remodeling alakul ki. Jellemzői: subepithelialis fibrosis,- a basalmembrán alatt kollagén és proteoglykanok depozíciójával-, a légúti simaizom tömeg növekedése, következményes hörgőfal megvastagodás, az epiteliális goblet sejtek hiperplaziája, nyák hiperszekréció, a légúti erek és idegek proliferációja. Morfometriás vizsgálatok szerint a mucosa és az adventícia megvastagodása magyarázatot ad a bronchiális hiperreaktivitásra és krónikus betegségre jellemző nagymértékű légúti szűkületre.

Bronchiális hiperreaktivitás: Az asztmát általánosan jellemző bronchialis hiperreaktivitás (BHR) klinikai értelemben azt jelenti, hogy a betegek - függetlenül attól, hogy betegségük allergiás eredetű vagy nem - légúti obstrukcióval válaszolnak különböző nem specifikus (nem allergén természetű) stimulusokra. Ezek lehetnek farmakológiai ágensek (hisztamin, acetylcholin, adenosin, stb.), fizikokémiai faktorok (hideg, száraz levegő, SO<sub>2</sub>, ózon, hiper-és hipotóniás oldatok, stb), légzési manőverek (nevetés, erőltetett gyors kilégzés, köhögés). A BHR a légúti gyulladással, a bronchialis simaizomtömeg növekedésével és fokozott kontraktilitásával, valamint a légúti átépüléssel kapcsolatos, kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott. Mértéke gyógyszeres kezeléssel csak részben csökkenthető.

## **1. táblázat Az asztma kialakulását és klinikai megjelenését befolyásoló tényezők**

### **EGYÉNI TÉNYEZŐK**

#### Genetikai

- Atópiás betegségekre hajlamosító gének
- Légúti hiperreaktivitásra hajlamosító gének

#### Elhízás

Nem

### **KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK**

#### Allergének

- Beltéri: Házipor-atka, szőrös állatok (kutya, macska, egér), csótány, gombák, penészgombák
- Kültéri: Pollenek, gombák, penészgombák

Infekciók (elsősorban vírusos eredetűek)  
 Foglalkozási allergének  
 Dohányfüst
 

- Passzív dohányzás
- Aktív dohányzás

 Kültéri/beltéri légszennyezés  
 Táplálkozás

## 2. táblázat Foglalkozási asztmát okozó ágensek

| Nagy molekulatömegű ágensek   | Kis molekulatömegű ágensek  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Állati eredetű proteinek<br/>Emlősök, szárnyasok, halak, rovarok</li> <li>• Növényi eredetű proteinek<br/>Gabonaporok, lisztek, zöld babkávé, szója, dohány, gyapot, len</li> <li>• Enzimek<br/>Bacillus szubtilis enzimek, papain, pepszin, tripszin</li> <li>• Egyéb<br/>Természetes gumi latex, stb.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diizocianátok<br/>toluol-, difenilmetán-, hexametilen-</li> <li>• Fémek<br/>platinasók, nikkel, króm, kobalt</li> <li>• Gyógyszerek<br/>antibiotikumok, izomrelaxánsok, metildopa, fertőtlenítőszer</li> <li>• Gyanták<br/>kolofonium, mûgyanták</li> <li>• Egyéb<br/>formalin, freon, nyugati vörös cédrus, reaktív azo festékek, stb.</li> </ul> |

### Irodalmi hivatkozások

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006.GINA. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- European Lung White Book, European Respiratory Society, 2003.
- A Pulmonológiai Intézmények 2006. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet. 2007. augusztus 14.
- Magyar P., Gyurkovics K., Herjavec I., Böszörményi- Nagy Gy.:Az asztmás betegek tüneteinek önértékelése az orvosi GINA-osztályozás tükrében és az asztma bronchiale társadalmi költségvonzata. *Lege Artis Medicinae*. 2000;10(4):282-307
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989;259:1259-63.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking.. Parenteral smoking and childhood asthma:longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-212.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5), :1720-45.
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP, Inflammatory mediators of asthma: un update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-96.

## II. Diagnózis

### 3. Az asztma diagnosztizálása és osztályozása

#### 3.1. Asztma diagnosztika

Az asztma a klinikai tünetek alapján, légzésfunkciós vizsgálatokkal diagnosztizálható. Igazolni kell:

- A légúti obstrukció okozta dyspnoes epizódokat
- Az obstruktív funkciózavar legalább részleges reverzibilitását
- A differenciál diagnosztika szempontjából felmerülő egyéb kórképek kizárhatóságát

3.1.1. Jellemző anamnesztikus adatok:

- köhögés, gyakran éjszaka is, szárazon vagy viszkózus köpettel,
- visszatérő sípoló légzés (főként az exspiriumban), mellkasi feszülés,
- nehézlégzés,
- a panaszok éjszakai romlása,
- kísérőbetegséggként ekzema, rhinitis,
- a tüneteket súlyosbító illetve provokáló tényezők:
  - fizikai terhelés,
  - légúti vírusinfekció,
  - allergénexpozíció (állati szőr, háziporatka, pollenek),
  - légúti irritánsok (dohányfüst, vegyszerek, levegőszennyezettség),
  - gyógyszerek (nem szteroid gyulladásgátlók, bétareceptor-blokkolók),
  - ételtartósító, és -színező anyagok
  - emocionális megnyilvánulások (sírás, nevetés),
  - időjárási tényezők (hőmérséklet változás, hideg, száraz levegő),
  - az asztma családi halmozódása

#### Az asztma köhögésszerű variánsa

Az asztmának ebben a formájában a krónikus köhögés az asztma egyetlen, gyakran kizárólagos tünete, főként éjszaka. Elsősorban gyermekekben fordul elő. A PEF variabilitás vagy a BHR igazolása lehet diagnosztikus értékű. Elkülönítendő az eosinophil bronchitistól, ami nem okoz légzésfunkciós eltérést. További krónikus köhögéssel járó, elkülönítendő kórképek: ACE inhibitorok okozta köhögés, GERD, postnasal drip, krónikus sinusitis, hangszalag diszfunkció.

#### *Fizikai terhelés indukálta bronchoconstrictio .*

*A fizikai terhelés a legtöbb asztmás beteg esetében bronchospasmust provokáló ágens, ritkán kizárólagos okozója a tüneteknek. Típusos esetben a terhelés befejezése után 5-10 perccel kezdődik (de kialakulhat terhelés közben is), 30-45 perc múlva rendszerint spontán oldódik. Kialakulása függ a terhelés módjától, a futás a leginkább provokatív, különösen hideg, száraz levegőjú környezetben.*

A kialakult légúti spasmust gyors hatású inhalált  $\beta_2$ -agonista oldja és prevencióként is hatékony. Gyermekek és fiatal felnőttek esetében 8 perces szabadban való futás okozta légúti obstrukció bizonytalan asztma diagnózist megerősíthet.

#### 3.1.2. Fizikális vizsgálat

- A tüdő hallgatósági lelet a beteg aktuális állapotától függ:
  - Légúti obstrukció esetén expiratórikus sípolás, bűgás (előfordul hogy csak erőltetett kilégzésben hallható)
  - Súlyos obstrukció esetén a sípolás inspiriumban is jelen van
  - Életet veszélyeztető súlyos roham idején a tüdő néma lehet
  - Negatív hallgatósági status nem zárja ki asztma fennállását
- Súlyos asztmás rohamban „néma tüdő” mellett azonban olyan fizikális jelek észlelhetők, amelyek jelentős segítséget adhatnak a diagnózis felállításában és így a tüdő hyperinflációja, légzési segédizmok működése, acrocyanosis, éberség csökkenése, tudati állapot megváltozása.

- Keressük az asztma jellegzetes kísérőbetegségeire ( rhinitis, atopiás dermatitis) utaló fizikális eltéréseket.  
Krónikus asztmában gyakori a mellkas deformitás

#### 3.1.3. Tüdőfunkciós diagnosztika

- Célja: - a légúti obstrukció és az obstrukció reverzibilitásának igazolása
- normál tüdőfunkció esetén a bronchiális provokálhatóság (légúti hiperreaktivitás), vagy a csúcsáramlás (PEF) 20%-nál nagyobb napi variabilitásának igazolása

##### 3.1.3.1. Reverzibilitási próba (spirometria):

A kiindulási FEV1 értéket 12%-kal meghaladó, vagy legalább 200 ml-es FEV1 növekedés értékelhető reverzibilitásként.

A reverzibilitási teszt rövid hatású  $\beta_2$ -agonista hörgőtágítóval (salbutamol 200-400 ug) történik (adagoló aeroszorból toldalék, pl. nebuhaler közbeiktatásával) . Belégzése előtt, majd azt követően 15-20 perccel, a FEV1 meghatározása.



A százalékos reverzibilitás számítása:

$$\frac{\text{FEV1 hörgőtágító után} - \text{FEV1 hörgőtágító előtt}}{\text{FEV1 hörgőtágító előtt}} \times 100$$

A spirometria jól reprodukálható, de effort dependens vizsgálat, 3 mérésből a legjobb értékeket kell figyelembe venni. A reverzibilitás a legtöbb asztmás esetében nem mutatható ki minden időpontban, különösen nem, a kezelés alatt álló betegeknél. Emiatt a vizsgálat szenzitivitása kicsi. Hosszú ideje fennálló, nem kezelt asztma esetében a reverzibilitás rendszerint csak a krónikus reverzibilitási tesztben, a szteroid kezelés után igazolható. A FEV1 számos tüdőbetegség esetében beszűkült lehet, a légúti áramlási korlátozottság fennállásának igazolására hasznos a FEV1/FVC hányados meghatározása. Normális esetben az arányszám nagyobb, mint 0,75-0,80, gyermekek esetében 0,90. A kisebb értékek légúti áramlási korlátozottságot jelentenek.

### 3.1.3. 2. Csúcsáramlás monitorozás

A PEF monitorozása hasznos a diagnózis felállításához és az asztma kontroll, a tüdőfunkció otthoni ellenőrzéséhez is. Asztmára - 2-4 hetes megfigyelési időszakban - a PEF értékek 20%-nál nagyobb napi variabilitása jellemző. A csúcsáramlásmérő egyszerű, olcsó eszköz a tüdőfunkció otthoni ellenőrzéséhez, de a PEF is erő-függő, ezért a mérés technikáját a betegnek meg kell tanítani! Rossz kooperáció esetében hamis értékeket kapunk. Más esetben, pl. légcsapdák kialakulásakor is a PEF mérés alábecsülheti a légúti obstrukció fokát. Hasznos lehet a PEF monitorozása foglalkozási ágensek okozta tünetfokozódás igazolására is, a munkahelyen végzett mérések igazolhatják az adott ágens etiológiai szerepét. Betegkövetéskor a beteg stabil, jól kontrollált állapotában mért u.n. „legjobb” PEF értékhez kell az aktuálisan mérhető PEF értéket hasonlítani.

A PEF diurnális variabilitásának számításához használt leggyakoribb módszer az esti PEF érték (közvetlenül lefekvés előtt, de még az asztma gyógyszerek alkalmazása előtt mérve) és a reggeli PEF érték (közvetlenül ébredés után, a gyógyszerek alkalmazása előtt mérve) különbsége a napi átlagos PEF érték %-ában kifejezve. Egyszerűbb módszer az egy heti időszakban mért legkisebb reggeli PEF érték az adott időszak legjobb PEF értékének %-ában megadva (ekkor elegendő csak a reggeli PEF mérések végzése).

### 3.1.3.3. Bronchiális hiperreaktivitás (BHR) igazolása

A BHR csaknem minden asztmás betegben kimutatható légúti abnormalitás, ami klinikai értelemben azt jelenti, hogy a betegek légúti obstrukcióval válaszolnak olyan stimulusokra, (hisztamin, acetilkolin, metacholin, hipertóniás KCl, adenosin, mannitol stb.) amelyek egészséges személyekben nem okoznak reakciót. Ezért tünetekről panaszkodó, de a vizsgálat idején obstrukciót nem mutató betegek esetében a BHR kimutatása diagnosztikus értékű lehet. Az inhalációs provokáló ágens hatására kialakuló reakció a légutak „szenzitivitását” mutatja a kérdéses ágensre, jellemzőjeként a provokáló anyag 20%-os FEV1 csökkenést eredményező koncentrációja ( vagy dózisa) használt ( PC<sub>20</sub>). A provokáló dózis - légúti hatás görbék meredekségéből számolható a légutak „reaktivitása”.

A légúti válaszképesség mérése provokációs vizsgálatban érzékeny módszer az asztma diagnózis felállításához, de a teszt specificitása korlátozott. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálat negativitása nagy valószínűséggel kizárja az asztma fennállását, de a pozitív eredmény nem jelent feltétlenül asztmát. A BHR allergiás rhinitisben, valamint légúti áramlási korlátozottsággal járó egyéb pulmonológiai kórképekben (COPD, bronchiectasia, cystás fibrosis) is demonstrálható.

Asztmára utaló klinikai panaszok, de a vizsgálat idején negatív spirometriás lelet esetében a provokációs vizsgálat – főként fiatal betegek esetében – terheléssel történhet. A klinikai rutindiagnosztika céljára nem szükséges standardizált módszer, 8 perc szabad levegőn történő futás után kialakuló légúti spasmus (a terhelés után 10-15 perccel 15%-nál nagyobb FEV1 csökkenés) igazolhatja az asztma fennállását.

Az inhalációs vagy terheléses provokációs vizsgálatra kizárólag tünetmentes betegben, normális tüdőfunkció esetén kerülhet sor. A tüdőfunkciót az életkortól, nemtől és testsúlytól függő „kívánt” érték legalább 80%-os teljesülése esetében normálisnak vélelményezzük, jóllehet fiatal enyhe asztmások esetében a 80-85%-os FEV1-érték nem zárja ki enyhe obstrukció jelenlétét. Ez fizikális vizsgálatnál jól felismerhető, gyors, erőltetett kilégzés végén a tüdő felett sípolás hallható. Ez esetben, a „normális” tüdőfunkció ellenére nem provokációs vizsgálat, hanem reverzibilitási próba történhet.

Légúti hyperreaktivitásra utal pl. a mély belégzéssel és erőltetett kilégzéssel provokálható köhögés/hörgögörcs (pl. FEV1-mérés során) vagy a nevetés kiváltotta bronchospasmus.

### 3.1.4. A légúti gyulladás markereinek nem-invazív mérése

Az asztmás légúti gyulladás nem-invazív módon a spontán ürülő vagy hipertóniás sóoldattal indukált köpet eosinophil és neutrophilsejtszám arányának a meghatározásával, továbbá a kilégzett levegő nitrogén oxid (FeNO) és szénmonoxid (FeCO) koncentrációjának a mérésével vizsgálható. A FeNO atopiás, szteroidot nem alkalmazó asztmás betegek esetében emelkedett. Ugyanakkor rhinitises betegek közel harmadában u. csak emelkedett FeNO szint mérhető. A FeNO diagnosztikus értéke egyelőre nincs prospektív vizsgálatokkal

alátámasztva asztmában, míg a gyulladáscsökkentő fenntartó asztma terápia monitorozásában több vizsgálat hasznosnak találta.

### 3.1.5. Allergológiai diagnosztika

Az allergológiai diagnosztikában használt in vivo és in vitro próbák egyaránt az allergén specifikus IgE kimutatását célozzák. Az asztmás betegek 60-70%-a pozitív azonnali reakciót ad bőrpróbákkal egy vagy több környezeti inhalatív allergénre. Tekintve, hogy egészséges populációban is nagy a pozitív bőrpróbát mutatók aránya, a kimutatott allergének oki szerepének elfogadását gondosan mérlegelni kell. Ha a kórelőzmény adatai nem erősítik meg a kérdéses allergén lehetséges szerepét az asztmás rohamok, exacerbációk kiváltásában, akkor a pozitív bőrpróbák (vagy az in vitro tesztek pozitív eredménye) nem tekinthetők relevánsnak, vagyis a teszt eredménye ál-pozitív.

Az allergológiai diagnosztika asztmában használt módszerei:

- a. Kórelőzmény felvétele
  - pozitív családi allergiás anamnézis, allergiás rhinitis, atopiás dermatitis egyidejű vagy korábbi fennállása atopia mellett szól
  - szezonális rhinoconjunctivitist kísérő légzési panaszok pollen asztmára utalnak
  - perenniális asztmás tüneteket leggyakrabban házipor atka, macska-, kutyaszőr, ritkábban penészgomba túlérzékenység okoz
  - munkahelyhez kötött panaszokat okozhatnak foglalkozási allergének (liszt, fapor, pamut, stb.), de nem-specifikus légúti irritánsok (savak, lakkok, festékek, illatszerek, dohányfüst, stb.) is
- b/. Bőrpróba (prick-teszt):
  - egyszerű, olcsó, azonnal eredményt adó, szenzitív módszer az inhalatív allergének kimutatásához, ugyanakkor ál-pozitív és ál-negatív eredmények egyaránt előfordulhatnak
  - a rutin bőrpróba sor allergénjei: házipor atkák, toll, állati szőrök, pollenek (fák, pázsitfűvek, üröm, parlagfű), penészgombák
- c/. In vitro specifikus IgE meghatározás (RAST és RAST analóg technikák):  
akkor javasoltak, ha a prick-teszt nem végezhető el, vagy ellenjavallt (kisgyermekkor, kiterjedt atopiás dermatitis), egyébként megbízhatóságuk nem múlja felül a bőrpróbáét, ugyanakkor költségesebb vizsgálatok
- d./ Szérum össz-IgE meghatározás: az atopia igazolására, mint diagnosztikus teszt nem javasolt.

## 3. 2. Asztma differenciáldiagnosztika

A leggyakoribb elkülönítendő kórképek felnőttkori asztmában:

- hiperventilációs szindróma, pánik roham
- felsőlégtúti obstrukció (jó és rosszindulatú daganatok, idegentest)
- hangszalag diszfunkció
- egyéb obstruktív tüdőbetegség, elsősorban COPD
- kongesztív szívbetegség
- pulmonalis embolisatio,
- pulmonalis infiltratum eosinophyliával,
- intersticiális tüdőbetegségek (kötőszöveti megbetegedésekhez társuló formák is)
- gyógyszerek (beta-blokkolók, ACE inhibitorok) indukálta köhögés
- gastrooesophagealis reflux (GOR).

*A differenciál diagnosztikát segítő kiegészítő vizsgálatok:*

mellkas röntgen, OM felvétel, rhinoscopia, oesophagus pH mérés, bronchoscopia, echokardiografia, tüdő-scintigrafia

A COPD 40 év felett okozhat differenciáldiagnosztikai problémát. COPD-ben, szemben az asztmával, a légúti obstrukció nem, vagy csak kismértékben reverzibilis, a betegek stabil állapotában a FEV1 reverzibilitás mértéke <12%. Különösen nehéz az elkülönítés az ún. határesetekben, amikor a beteg atopiás, dohányos, krónikusan köhög, időszakosan dyspnoes és hörgőtágítókra bizonyos fokú reverzibilitást mutat. Ilyen esetben a szteroid terápiával végzett krónikus reverzibilitási teszt, a tüdővolumen és a diffúziós kapacitás mérése, a köpet vizsgálata, a kilégtett levegő NO tartalmának a meghatározása és a mellkasi HRCT lehetnek informatívak.

Idős betegekben a balszívfél elégtelenség okozta éjszakai fulladásos rohamokkal járó „asztma kardiális” elkülönítése lehet nehéz. A tüdőoedemát okozó alapbetegség (hypertonia, coronaria betegség, aorta-vitium, stb.) felismerése az elsődleges. **Az intersticiális tüdőoedema – a balkamra elégtelenség különböző variánsaiban – bronchiális hyperreactivitással jár, ami anticholinerg hörgőtágítóval javítható.**

### 3.3. Az asztma klasszifikációja

#### 3.3.1. Etiológia szerinti osztályozás

Az asztma kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője az atopia, a környezeti allergének elleni IgE termelés képessége. Felnőtt asztmás betegek 60-70%-a pozitív bőrpróbát ad egy vagy több környezeti allergénre, ezek expozíciója klinikai tüneteket eredményezhet. Felnőttkorban azonban gyakran alakul ki asztma megelőző allergiás betegség és fennálló szenszizáció nélkül is. Az asztmának ez az „intrinsic” formája gyakran légúti vírus infekciót követően kezdődik. Az allergiás (extrinsic) és a nem allergiás (intrinsic) etiológiájú asztma gyógyszeres kezelése lényegében nem különbözik, de allergiás asztmában, az ismert allergének kerülése javulást eredményezhet. Különösen fontos az allergen eliminálása a beteg környezetéből foglalkozási asztmában, ahol a betegség szenszizáló kémiai ágensek és proteinek vagy légúti irritánsok hatására alakul ki.

#### 3.3.2. Súlyosság szerinti osztályozás

A korábbi nemzetközi asztma diagnosztikus és terápiás ajánlás (GINA) a tünetek és a tüdőfunkciós értékek alapján megállapított súlyosság szerint osztályozta az asztmát intermittáló, enyhe perzisztáló, közepesen súlyos perzisztáló és súlyos perzisztáló csoportokba sorolva (3.2.2.1. táblázat). A súlyosság szerinti osztályozás továbbra is használt bár a lépcsők meghatározása szakértői vélemények alapján történt inkább, s nem evidenciákkal igazolt). A diagnózis felállításakor a kezdő terápia beállítása ennek alapján történik. Hangsúlyozandó, hogy az asztma súlyossága a klinikai és légzésfunkciós jellemzőkön túl magában foglalja a betegség terápiás érzékenységet is, a beállított gyógyszerekre mutatott válaszkészségét. Az asztma súlyossága adott beteg esetében sem állandó, a krónikus betegség természetes lefolyása során változhat, súlyosabbá vagy enyhébbé válhat. Ezért a kontroll viziteken a folyamatos fenntartó terápia beállítása ma már nem a súlyosság, hanem az asztma kontroll foka szerint történik.

##### 3.2.2.1. táblázat Az asztma súlyosság szerinti osztályozása a kezelés előtti klinikai jellemzők alapján

| Intermittáló  |
|---|
| Tünetek: ritkábban, mint hetente egyszer<br>Rövid exacerbációk<br>Éjszakai tünetek: legfeljebb havonta kétszer <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1</math> vagy PEF <math>\geq</math> az elvárt érték 80%-a</li><li>• PEF vagy <math>FEV_1</math> variabilitás <math>&lt; 20\%</math></li></ul>  |
| Enyhe perzisztáló   |
| Tünetek: hetente többször, de nem minden nap<br>Az exacerbációk kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra<br>Éjszakai tünetek: több mint havonta kétszer <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1</math> vagy PEF <math>\geq</math> az elvárt érték 80%-a</li><li>• PEF vagy <math>FEV_1</math> variabilitás <math>&lt; 20 - 30\%</math></li></ul>                 |
| Középsúlyos perzisztáló   |
| Tünetek: minden nap<br>Az exacerbációk kedvezőtlenül hatnak a mindennapi tevékenységek végzésére és az alvásra<br>Éjszakai tünetek: hetente többször<br>Inhalált rövid hatású $\beta_2$ -agonista napi szintű használata <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1</math> vagy PEF az elvárt érték 60 - 80%-a</li><li>• PEF vagy <math>FEV_1</math> variabilitás <math>&gt; 30\%</math></li></ul> |
| Súlyos perzisztáló  |
| Tünetek: minden nap<br>Gyakori exacerbációk<br>Gyakori éjszakai asztmás tünetek<br>A fizikai aktivitás korlátozottsága <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>FEV_1</math> vagy PEF <math>\leq</math> az elvárt érték 60%-a</li><li>• PEF vagy <math>FEV_1</math> variabilitás <math>&gt; 30\%</math></li></ul>  |

### 3.3.3. Az asztma kontroll foka szerinti osztályozás

Az asztma kontroll azt jelenti, hogy a betegség klinikai megnyilvánulásait (nyugalmi asztma tünetek, fizikai terhelhetőség korlátozottsága, légúti obstrukció) uralni tudjuk. A kontroll legjobb esetben jelenthetné a betegségért felelős folyamatok megelőzését, és a pathophysiológiai folyamatok megfelelő visszaszorítását, de mivel ezek követésére használható eszköztár nem elérhető széleskörű klinikai alkalmazásra (pl. köpetindukció és sejtszám elemzés, kilégzett NO mérés), ezért a klinikai állapot kontrollálására vonatkozik a leszűkített értelmezés. A kontroll foka szerinti osztályozást a 3.3.3.2. táblázat mutatja. A rendelkezésre álló gyógyszeres terápiával a teljes kontroll legtöbbször elérhető. A kontroll fokának méréséhez validált kérdőívek is rendelkezésre állnak ([www.asthmacontrol.com](http://www.asthmacontrol.com)). Ezek nem tartalmazzák a légzésfunkció ellenőrzését, de segítenek a betegeknek saját állapotuk felmérésében.

#### 3.3.3. 2. Táblázat Az asztma kontroll mértéke

| Besorolási mutatók                                    | Kontrollált<br>(az alábbiak mindegyike fennáll) | Részben kontrollált<br>(bármely héten bármelyik mutató megléte esetén) | Nem kontrollált  |
|---|---|--|--|
| Nappali tünetek                                       | Nincsenek<br>(heti 2x vagy ritkábban)           | Több mint heti 2x  | A részben kontrollált asztma legalább három jellemzőjének fennállása bármely héten |
| Fizikai aktivitás korlátozottsága                     | Nincs   | Bármilyen mértékű  |  |
| Éjszakai tünetek/felébredések                         | Nincsenek                                       | Bármilyen gyakorisággal  |  |
| Rohamoldó használat                                   | Nincs<br>(heti 2x vagy ritkábban)               | Több mint heti 2x  |  |
| Tüdőfunkció (PEF vagy FEV <sub>1</sub> ) <sup>‡</sup> | Normális  | Az elvárt érték vagy az egyéni legjobb (amennyiben ismert) < 80%-a     |  |
| Exacerbáció   | Nincs   | Évente 1 vagy több*  | Bármely héten legalább 1 <sup>†</sup>  |

\* Bármilyen exacerbáció esetén felül kell vizsgálni a fenntartó kezelés megfelelőségét

† Definíció szerint bármely héten exacerbáció alakul ki, a beteg asztmája nem kontrollált

‡ A tüdőfunkció mérése nem megbízható módszer 5 éves vagy fiatalabb gyermekeknél

#### Irodalmi hivatkozások

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15(1):20-34.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26(5):948-68.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(3):1107-36.
- Horváth I, Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. Clin Exp Allergy 1999;29(9):1276-80.
- Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS et al. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med 2005;62(5):290-9.

### III. Terápia

#### 4. Az asztma kezelésében használt gyógyszerek és módszerek

Az asztma kezelés célja elérni és fenntartani a klinikai kontrollt. Az ehhez rendelkezésre álló gyógyszerkészítmények két csoportba sorolhatók:

a/. a fenntartó terápiához használt szerek (kontrolláló szerek)

- inhalációs szteroidok (ICS)
- antileukotriének
- hosszú hatású  $\beta$ 2-agonisták
- hosszú hatású teofilin
- anti-IgE
- szisztémás hatású szteroidok
- egyéb gyulladáscsökkentők

b/. tüneti szerek, (rohamoldók)

- gyors hatású  $\beta$ 2-agonisták
- szisztémás szteroidok
- anticholinerg szerek
- teofilin

A fenntartó kezelés folyamatos, napi rendszerességgel alkalmazott terápiát jelent, az ide sorolható szerek döntően gyulladáscsökkentő hatásúak.

Az asztma kezelésében használt gyógyszereket a **4.1. táblázat** mutatja.

#### 4.1. A gyógyszerbevitel módjai asztmában

A gyógyszerbevitel legáltalánosabb módja asztmában az inhalációs bejuttatás. Ehhez különböző technikával működő belégző eszközök állnak rendelkezésre. Vivőgázzal, túlnyomással működő adagoló aeroszolok, amelyeket az angol név alapján MDI (metered dose inhaler) rövidítéssel jelölünk, belégzéssel indítható MDI-k, száraz por belégzők (DPI - dry powder inhaler) és vizes gyógyszeroldatot porlasztó eszközök (gépi porlasztók).

**Az egyes belégzők között, - még az azonos csoporton belül is - jelentős különbségek vannak a készülékek technikai felépítése, a kibocsátott gyógyszer szemcsenagysága, méreteloszlása között, jóllehet ezek azok az eszköztől függő paraméterek, amelyek meghatározzák inhalációs gyógyszerbevitel esetében a hatóanyag légúti depozícióját, azaz a terápiás hatást. Gyógyszerbevitel céljára a 2-5 $\mu$ m átmérőjű részecsketartomány a legalkalmasabb. Ezek a szemcsék elég kicsik ahhoz hogy eljussanak a kishörgők szintjéig (2 $\mu$ m-nél kisebb átmérőjű légutak) és még elég nagyok ahhoz, hogy kellő mennyiségű hatóanyagot hordozva deponálódjanak a hörgő nyálkahártyán. A 2-5  $\mu$ m méretű szemcsék a finom részecskék. A készüléket elhagyó gyógyszerkődön belül a finom részecskék aránya és a gyógyszer tüdőben mérhető depozíciója egyenesen arányos egymással, vagyis a gyógyszernek annál nagyobb hányada jut le a kislégutakba, minél több a finom részecske a gyógyszerkődben.**

A vivőgázzal működő aeroszol (MDI) használatát nehezíti, hogy a betegnek koordinálnia kell az aeroszol működésbe hozatalát a belégzéssel. Több vizsgálat igazolta, hogy megfelelően gondos beteg oktatást követően is a betegek több mint 50%-a képtelen elsajátítani az MDI eszközökből a helyes belégzési technikát, azaz a gyógyszernek egy része a levegőbe kerül, egy jelentős mennyisége (akár 30-60%-a) pedig a szájból és a garatban csapódik le. A  $\beta$ 2-agonista hörgőtágítók esetében a szájból, garatban deponálódott gyógyszer mennyiség a nyálkahártyáról felszívódva a keringéssel végül eljut a hörgőkhöz, azonban az inhalációs szteroidok esetében csak a mély légutakig lejutó gyógyszertől várható helyi biológiai szteroid aktivitás, azaz terápiás hatás. Továbbá inhalációs szteroidok esetében a szájból és a garatban lecsapódó mennyiséget a beteg lenyeli, a gyomorból felszívódó mennyiség pedig a szisztémás keringésbe kerül, fokozva ezzel a mellékhatások kockázatát.

Az MDI belégzők használata során a betegről elvárt belégzési koordináció kiiktatására többféle módszerrel is próbálkoztak. Készültek olyan eszközök, amelyek belégzésre aktiválódnak, azaz a belégzési szívóerő hatására jön működésbe a vivőgáz aeroszol. Másik módszer az aeroszolhoz csatlakoztatható toldalékok, un. spacer alkalmazása. Ezek úrtartalma általában egy légvételyi, pl. a nebulizer esetében 700 ml felnőtt betegek részére. A palackból a toldalékba befűjt gyógyszeradagot a beteg egy egyirányú szelepet is tartalmazó szájrészen keresztül inhalálja, ezzel áthidalva a belégzési koordináció szükségességét.

A klasszikus vivőgázos „asztma pumpák” hajtó gáza a klorfluorokarbon (CFC) volt, amelyet környezetszennyező hatása miatt fokozatosan ki kell vonni a forgalomból. A legtöbb esetben a CFC helyettesítésére a hidrofluoroalkán (HFA) valamely vegyületét, általában a norflurant alkalmazzák.

Az új HFA hajtógázzal működő ICS-ok esetében megváltozhat a tüdőben deponálódó gyógyszer mennyisége, ha a gyógyszer nem szuszpenziót, hanem oldatot képez a HFA-val. Az oldatból keletkező aeroszol 60%-a a belelegezhető mérettartományba esik, szemben a CFC-es szuszpenzióval, ami hozzávetőlegesen megduplázza a tüdőbe kerülő mennyiséget. Ezt az új készítményekre átállított betegek esetében figyelembe kell venni.

Az MDI belégzők hátrányait kiküszöbölendő fejlesztették ki az ún. száraz por belégzőket (DPI), amelyekből a beteg egy erőltetett belégzési manőverrel szívja ki a gyógyszeradagot, ami az inspirium légáramával jut le a mély légutakba. A porbelégzőket a belégzési áramlási erő hozza működésbe, ezért itt nem áll fenn az MDI készülékeket jellemző probléma, a belégzés megfelelő időzítése. A száraz-por belégzők három típusa ismert és használt a klinikai gyakorlatban, egyszeri dózisú eszközök, többszöri dózisú eszközök és rezervoár típusú eszközök. Utóbbiak használata kényelmesebb a betegek számára.

Felnőttkori asztma fenntartó kezeléséhez a gépi gyógyszerporlasztók alkalmazására csak ritkán kerül sor. Az indikációk között az akut súlyos asztma kórházi ellátása jelölhető meg, bár néhány szakmai ajánlás szerint a gépi porlasztásnak nincs előnye a toldalékkal használt adagoló aeroszolokhoz képest.

## 4.2. A fenntartó terápia gyógyszerei

### 4.2.1. Inhalációs szteroidok (ICS)

A leghatékonyabb gyulladáscsökkentők asztmában mindmáig az inhalációs szteroidok. Nagyszámú vizsgálattal igazolt, hogy csökkentik a tüneteket, javítják a tüdőfunkciót, az életminőséget, mérséklik a bronchialis hiperreaktivitást, a légúti gyulladást, csökkentik az exacerbációk gyakoriságát és súlyosságát, valamint az asztma mortalitást. Az asztmát nem gyógyítják meg, ezért a terápia elhagyása a legtöbb beteg esetében néhány héten belül a tünetek kiújulását eredményezi. Az inhalációs szteroidok hatékonysága és biohasznosulása különböző, de a relatíve lapos dózis-válasz görbékük miatt viszonylag kis számú vizsgálat tudott klinikailag releváns különbséget kimutatni az egyes molekulák között. A **4.2.1.1.táblázat** a klinikumban használt ICS-ok megközelítőleg equivalens napi adagjait mutatja. Néhány molekula klinikai hatékonysága függ a belégzőtől és a vivőgáztól. Az inhalációs szteroidok pozitív hatásai már viszonylag kis dózisok mellett kialakulnak. Kb. 400 ug/nap adagú budesonid (ill. azzal egyenértékű egyéb ICS) hatás/mellékhatás profilja az optimális, a napi dózis emelése már kevés terápiás haszonnal jár, u. akkor nő a szisztémás biohasznosulás, a mellékhatások valószínűsége. Az ICS-okra adott terápiás válasz nagy individuális különbségeket mutat, részben emiatt, részben a gyakran tapasztalt gyenge terápiás adherencia miatt sok beteg igényel nagyobb dózisokat. Dohányosokban csökken az ICS hatása, ezért nekik is nagyobb ICS adagokra lehet szükségük. Ha az asztma kontroll kis dózisú ICS-sel nem valósul meg, az adag emelése helyett az ICS egyéb megelőző szerrel való kombinálása javasolt. Súlyos asztmások nagy adagú ICS terápiát igényelnek.

Az inhalációs szteroidok mellékhatásai:

Az ICS-ok lokális mellékhatásai az oropharyngealis candidiasis, a rekedtség és ritkán a belégzés okozta irritáció miatti köhögés. Adagoló aeroszolok esetében ezek a mellékhatások toldalék közbeiktatásával csökkenthetők. A száj és a garat kiöblítése az ICS használata után csökkenti az orális candidiasis előfordulását. Olyan molekulák, amelyek a garatban nem, csak a tüdőben aktiválódnak (pl. a ciclesonid) mérséklik a lokális mellékhatásokat. Az ICS-ok felszívódnak a tüdőből, ami bizonyos fokú szisztémás biohasznosulással jár. A következményes szisztémás mellékhatások kockázata a napi dózistól, a hatáserősségtől, a belégző eszköztől, a molekula májbéli first-pass metabolizmusától és a keringésbe került gyógyszer plazmafelezési idejétől függ. Összehasonlító vizsgálatok azt mutatták, hogy a budesonid, a ciclesonid, és a fluticason azok a molekulák, amelyek equipotens dózisainak kevesebb szisztémás mellékhatása van. Napi 400 ug vagy az alatti budesonid ill. az azzal equivalens adagú más ICS-nak érdemi szisztémás hatása nincs. 800 µg/nap beclomethasonnak megfelelő inhalációs kortikoszteroid adag mellett a csonttörések gyakorisága bizonyítottan nem nő.

Azonban hosszú ideig alkalmazott nagy adagú ICS bőr alatti suffusiókat, mellékvesekéreg szuppressziót, csontritkulást, cataractát és glaukomát okozhat. Az osteoporosis veszélye miatt szűrésük és szükség szerinti kezelésük javasolt (**4.2.1.2. táblázat**). Miután a nagy adagú ICS-re szoruló súlyos asztmások gyakran igényelnek p.o. szisztémás szteroid lökésterápiát is, nehéz elkülöníteni, hogy a kialakult jellegzetes szteroid mellékhatásokért mennyiben felelős a nagyadagú ICS és mennyiben a p.o. szteroid kúrák során bevitt szisztémás szteroid. Az ICS kezelés nem növeli a pulmonalis infekciók, - beleértve a tuberkulózist – kockázatát. Az ICS nem ellenjavallt aktív tuberculózisban sem.

#### 4.2.1.1. táblázat

#### Inhalációs szteroidok becsült equivalens napi adagjai felnőttekben

| Hatóanyag                   | Alacsony napi dózis (µg) | Közepes napi dózis (µg) | Magas napi dózis (µg) <sup>†</sup> |
|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Beclomethasone dipropionate | 200 – 500                | >500 - 1000             | >1000 – 2000                       |
| Budesonide*                 | 200 – 400                | >400 - 800              | >800 – 1600                        |
| Ciclesonide*                | 80 – 160                 | >160 - 320              | >320 – 1280                        |
| Flunisolide                 | 500 – 1000               | >1000 - 2000            | >2000                              |
| Fluticasone                 | 100 – 250                | >250 - 500              | >500 – 1000                        |
| Mometasone furoate*         | 200 – 400                | >400 - 800              | >800 – 1200                        |
| Triamcinolone acetone       | 400 - 1000               | >1000 - 2000            | >2000                              |

<sup>†</sup> Az összehasonlítás hatásossági adatokon alapszik

<sup>‡</sup> Azokat a betegeket, akiknél nagy napi dózisok hosszú ideig történő adagolása szükséges, szakorvoshoz kell utalni, a fenntartó gyógyszerek valamilyen alternatív kombinációjának beállítása érdekében. A maximális ajánlott dózisok tartós alkalmazása a szisztémás mellékhatások fokozott kockázatával jár.

\* Enyhe asztmás betegeknél napi egyszeri adagolása engedélyezett

#### 4.2.1.2. táblázat

#### Glukokortikoszteroidok és osteoporosis

Csontsűrűség vizsgálat javasolt:

- Azon asztmás betegek esetében, akik átlagosan napi 7,5 mg prednizolonnak megfelelő adagban p.o. szteroidot szedtek több mint 6 hónapig
- Post-menopausában lévő nőbetegek esetében, ha több mint 3 hónapig átlagosan napi 5 mg p.o. prednizolon vagy megfelelő adagú egyéb szteroidot szedtek vagy nagy adagú ICS terápiára (>2 mg beclometason ill. ezzel equivalens dózisu egyéb ICS) beállítottak
- Minden olyan asztmás beteg esetében, aki gyakran szorul rövid, de nagy adagú p.o. szteroid kúrákra

Osteoporosis áll fenn, ha a lumbalis csigolyákban vagy a femur nyakban mérve a T-score -2,5 alatti, a Z-score -1 alatti érték.

Kezelése:

- Rendszeres testmozgás, dohányzás elhagyása, a megengedhető legkisebb dózisu szteroid kezelés a fenntartó terápiához, az étkezéssel megfelelő adagú Ca bevitel.
- Post-menopausában 10 éven belül bifoszfonat vagy hormon terápia
- Férfi asztmások esetében, továbbá pre-menopausában vagy 10 éven túli post-menopausában bifoszfonat kezelés javasolt

#### 4.2.2. Anti-leukotrienek

Az anti-leukotrien hatású vegyületek vagy a cysteinyl-leukotrien 1 (CysLT1) receptor antagonistái (montelukast, pranlukast és zafirlukast) vagy az 5-lipoxygenase (5-LO) enzim inhibitorai (zileuton). Klinikai vizsgálatok szerint az antileukotrienek csökkentik az asztmás légúti gyulladást, javítják a tüdőfunkciót, mérséklék az asztma tüneteket és csökkentik az exacerbációk számát. Enyhe krónikus felnőttkori asztmában a kis adagú ICS terápia alternatívái lehetnek. Aszpirin asztmában a betegek egy része jól reagál az anti-leukotrienekre. Megelőző gyulladáscsökkentő hatásuk általában kisebb, mint a kis dózisu ICS hatása, ezért az arról való átállítás anti-leukotrien szerre, az asztma kontroll elvesztésének a kockázatával jár. Kiegészítő gyulladáscsökkentőként adva közepesen súlyos és súlyos asztmában rendszerint csökkenthető az ICS adagja, ill. kis vagy nagy adagú ICS terápiával nem kontrollált asztmában az anti-leukotrien hozzáadása a kontroll javulását eredményezheti. A klinikai vizsgálatok egy kivételével azt mutatták, hogy az asztma exacerbációk megelőzésében az ICS+LABA kombináció hatékonyabb, mint az ICS + anti-leukotrien kombináció (A evidencia).

Mellékhatások. A hazai klinikai gyakorlatban használt montelukastnak lényeges mellékhatása nincs. Néhány esetben az anti-leukotrien kezelés bevezetése után Churg-Strauss szindróma kialakulását írták le, amelynek megjelenése legtöbbször összeesett a szisztémás szteroid kezelés megvonásával és úgy magyarázható, hogy a súlyos asztma miatt alkalmazott szisztémás szteroid kezeléssel tünetmentesen tartott kísérő eosinophil betegség, a szteroid elvonás következtében exacerbálódott, de az oki összefüggés nem zárható ki teljesen.

#### 4.2.3. Hosszú-hatású inhalált β2-agonisták (LABA-k)

A hosszú-hatású inhalált  $\beta_2$ -agonista (LABA) formoterol és salmeterol monoterápiában asztmában nem alkalmazhatók, mivel érdemi gyulladáscsökkentő hatásuk nincs! ICS-okkal kombinációban javasoltak, ha közepes dózisú ICS monoterápiával az asztma nem kontrollált, az ICS adagjának emelése helyett az ICS+ LABA kombináció a preferált terápiás alternatíva. A formoterol+budesonid és a salmeterol+fluticason kombináció egy eszközben (fix kombináció) is rendelkezésre állnak, de kontrollált vizsgálatok szerint külön eszközökből alkalmazva ugyanolyan hatékonyak. A fix kombináció legfontosabb előnye, hogy biztosítja azt, hogy a LABA-t ICS nélkül ne alkalmazzunk. További előnyük a kényelmesebb használat, ezzel javítják a beteg compliancét. A formoterol + budesonid kombináció a formoterol gyors hatáskezdeté miatt a fenntartó kezelés mellett rohamoldóként is használható. Így alkalmazva közepesen súlyos asztmában csökkentette a súlyos exacerbációk gyakoriságát és javította az asztma kontrollját viszonylag kis terápiás dózisok mellett.

A LABA-k protektív hatásúak terhelés indukálta asztmában, hosszabb időre nyújtanak védelmet, mint a rövid hatású  $\beta_2$ -agonisták (SABA-k). A salmeterol és a formoterol hörgőtágító hatásának időtartama hasonló, legalább 12 óra, de a formoterol hatása a SABA-khoz hasonlóan gyorsan kialakul, ami miatt alkalmas a rohamoldásra és a tünetek prevenciójára is.

LABA mellékhatások:

A hosszú hatású  $\beta_2$ -agonisták rendszeres használata, hasonlóan a rövid hatású szerekhez, részleges tolerancia kialakulásával járhat, ami azt jelenti, hogy a szerek hörgőtágító és protektív hatása a kezelés során csökkenhet. A betegek egy kis csoportjában az ICS nélküli salmeterol használat fokozta az asztma mortalitás kockázatát, ezért több ország gyógyszerügyi hatósága figyelmeztetést helyezett el a betegtájékoztatón, felhívva a betegek figyelmét is arra, hogy a hosszú hatású  $\beta_2$ -agonisták (formoterol, salmeterol) csak ICS-sel együtt használhatók. A betaadrenerg receptor bizonyos polimorfizmusa (Gly 16 homozigoták) esetében a receptor deszenzitizáció valószínűsége nagyobb.

#### 4.2.4. Teofillin

A teofillin hörgőtágító, kis adagban enyhe gyulladáscsökkentő asztmában. Nyújtott hatású kiserelése napi egyszeri vagy kétszeri adagolást tesznek lehetővé. A teofillin hörgőtágító hatása a gyógyszer szérumkoncentrációjának a függvénye, az összefüggés lineáris, bár az individuális különbségek nagyok. A fenntartó asztma kezelésben a nyújtott hatású teofillinek másodvonalbeli kombinációs szerepei az ICS-nek, az ICS+LABA kombináció hatékonyabb.

Teofillin mellékhatások

A teofillin hatásszélessége, azaz a legkisebb hatékony dózis és a legnagyobb még túrt adag közötti különbség kicsi, emiatt a teofillin mellékhatások gyakoriak, bizonyos szérumszint (20 mg/L) felett súlyosak. A teofillin nagy adagjai (10mg/kg/nap vagy ennél nagyobb adagok) mellékhatásokat okozhatnak, amelyek korlátozzák használatát, ezért fenntartó kezeléshez a dózis gondos beállítása szükséges. A gyulladáscsökkentő hatás <10 mg/L értékeknél már kialakul, ezért kis napi adagú („gyulladáscsökkentő adagú”) terápia esetén szérum szint monitorozás nem szükséges, kivéve panasz esetén. A mellékhatások súlyossága a teofillin vérszint függvényei. 20mg/L plazmakoncentráció felett fejfájás, hányinger, a diuresis fokozódása, nyugtalanság, álmatlanság, tachycardia, súlyosabb esetben arrhythmia, hypotonia, generalizált görcsök jelentkeznek.

A gyógyszer metabolizmusát számos körülmény befolyásolja. Csökken a teofillin clearance májbetegségekben, jobbszívfél elégtelenségben, lázas állapotok kapcsán, enziminhibitor gyógyszerek (cimetidin, erythromycin, ciprofloxacin, ofloxacin, zileuton) hatására, idős korban, nagy szénhidrát tartalmú diéták esetében. Nő a clearance enziminduktorok (rifampicin, fenobarbital) hatására, dohányosokban, gyermekekben, magas fehérje, kis szénhidrát tartalmú diéta mellett.

#### 4.2.5. Anti-IgE

Az anti-IgE (omalizumab) az allergiás etiológiájú asztmában jelent terápiás lehetőséget. Jelenlegi indikációját a súlyos perzisztáló allergiás asztma képezi, azok az esetek, amelyekben nagy adagú ICS+LABA kombinációval az asztma nem kontrollálható és gyakoriak a szisztémás szteroid kezelésre szoruló exacerbációk. A kezelés hatására javul az asztma kontroll, mérséklődnek a tünetek, csökken a SABA használatának igénye és ritkulnak az exacerbációk. Az anti-IgE terápiás helye más klinikai asztma formákban még nem tisztázott. Az eddigi vizsgálatokban ICS+LABA terápiára beállított 11-50 éves korú asztmásokban a kezelés biztonságosnak bizonyult.

#### 4.2.6. Szisztémás szteroid kezelés



A tartós p.o. szteroid kezelés (két hetes lökésterápiánál hosszabb) súlyos nem kontrollált asztmában lehet indokolt, és egyértelműen mellékhatásokkal járhat. A tartós, folyamatos ICS kezelés terápiás indexe (hatás/mellékhatás) minden esetben kedvezőbb, mint a szisztémás kezeléskor. Parenterális (iv., im.) alkalmazás folyamatos kezeléshez ellenjavallt! P.o. kezelés preferált metilprednizolonnal, aminek kicsi a mineralokortikoid aktivitása, rövid a plazmafelezési ideje, kevésbé károsítja a harántcsíkolt izomzatot és a szükséges napi dózis rugalmasan alakítható. A fenntartó adag a legkisebb, az asztma kontrollt még biztosító dózis legyen! Itt is megjegyzendő, hogy súlyos asztmások egy részében a tüdőfunkció nem normalizálható, a kontroll felmérésében a legjobb stabil állapotukban mért tüdőfunkció az irányadó!

Mellékhatások:

A tartós szisztémás szteroid kezelés lehetséges mellékhatásai: osteoporosis, hipertonia, duodenalis ulcus, diabetes, mellékvese suppresszió, obesitas, katarakta, glaukoma, a bőr elvékonyodása, striák és bőr alatti suffusiók képződése, szteroid myopathia, a harántcsíkolt izmok atrofija, gyengülése. A folyamatosan szisztémás szteroidra szoruló asztmások osteoporosis profilaxisa ajánlott. Hosszas szisztémás szteroid kezelés után, a hormon elhagyása, vagy adagjának csökkentése után mellékvesekéreg elégtelenség manifesztálódhat, továbbá a szteroid kezeléssel tünetmentesen tartott egyéb betegség (rhinitis, Churg-Strauss szindróma) exacerbálódhat. Szisztémás szteroid kezelést igénylő asztmások esetében, akiknek aktív tuberkulózisa, diabeteze, ulcusa, osteoporosisa, glaucomája, súlyos depressziója van kísérőbetegségként, szoros orvosi felügyelet szükséges.

#### 4.2.7. Egyéb fenntartó terápia

Súlyos szteroid dependens asztmában szisztémás szteroid spóroló hatást várva különböző szerekkel próbálkoztak, így kis dózisu methothrexattal (MTX), cylosporinnal és arany kezeléssel. Hatásuk gyenge volt, ugyanakkor gyakran okoztak mellékhatásokat. A makrolid antibiotikum troleandomycin szteroid spóroló hatása ismert, ami feltételezhetően úgy alakul ki, hogy csökkenti a p.o. szteroid lebontását. Iv. immunoglobulin adása szteroid spóroló céllal asztmában nem ajánlott.

A MTX potenciális mellékhatásai között csontvelőkárosító- és teratogén hatás, cirrhosis és pneumonitis szerepel.

#### 4.2.8. Allergén-specifikus immunterápia

Az allergén-specifikus immunterápia (ASIT) szerepe felnőttkori asztmában jelentéktelen. Alkalmazása olyan izolált inhalatív allergén okozta asztmában mérlegelhető, amelyben az adott allergén oki szerepe klinikailag is igazolható, az allergén elimináció nem oldható meg és a szokásos gyógyszeres terápiával, - beleértve az ICS-okat is-, az asztma nem kontrollálható. 75 randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot elemző Cochrane analízis szerint a SIT csökkenti az asztma tüneteket, a szükséges gyógyszerelést és javítja az allergén-specifikus és nem-specifikus bronchialis hiperreaktivitást. Hatékonyága polyvalens allergia okozta asztmában nem megalapozott. Ugyanakkor a terápia mellékhatásokkal járhat, az évekig tartó injekciós kezelés a betegek részére kényelmetlen. Az allergiás, anafilaxiás szövődmények veszélye miatt az injekciók beadása után legalább 1 órán át a rendelőben kell maradni. Allergén injekció csak teljesen tünetmentes betegek és normál tüdőfunkció esetében adható be. Súlyos asztmában specifikus immunterápia okozta letális anafilaxiás szövődmények is előfordultak.

### 4.3. Tüneti szerek, rohamoldók

A rohamoldók a bronchoconstrictiót gyorsan oldva enyhítik az akut tüneteket.

#### 4.3.1. Gyors hatású inhalált $\beta_2$ -agonisták

A gyors hatású inhalált  $\beta_2$ -agonisták a választandó bronchospasmolitikumok akut asztma exacerbációjában és a preventíven alkalmazandó szerek terhelés indukálta bronchoconstrictióban. A salbutamol, terbutalin és a fenoterol az e célra preferált gyors hatáskezdetű  $\beta_2$ -agonista. A hosszú hatású formoterol hatáskezdeté szintén gyors, de rohamoldóként csak olyan betegeknek alkalmazható, akik rendszeres fenntartó ICS kezelésben is részesülnek! A gyors hatású  $\beta_2$ -agonisták használata szükség esetén javasolt. Amennyiben erre növekvő igény van, különösen ha napi használat szükséges, az az asztma kontroll romlását jelzi, a fenntartó gyulladáscsökkentő terápia módosítása szükséges! Amennyiben nincs gyors és tartós javulás a belélegzett gyors hatású inhalált  $\beta_2$ -agonistáktól, p.o. szteroid kúra kezdése ajánlott.

A  $\beta_2$ -agonista hörgőtágítók mellékhatásai között tremor, tachycardia és a hörgőtágító hatásban tolerancia kialakulása szerepel. A tremor a harántcsíkolt izomsejtek  $\beta$ -receptorainak stimulálásával kapcsolatos, krónikus kezelés során fokozatosan mérséklődik, a hozzászokás e tekintetben gyorsan kialakul. A cardiovascularis mellékhatások dózisfüggőek, a javasolt terápiás adagok mellett nem jelentősek.

#### 4.3.2. Szisztémás szteroidok

A szisztémás hatású szteroidokat rendszerint nem sorolják a rohamoldó szerek közé, jóllehet súlyos asztma exacerbációban fékezik a tünetek progresszióját, csökkentik az intenzív ellátás és a hospitalizáció szükségességét, a betegség morbiditását. Klinikai hatásuk akut asztmában 4-6 óra után lesz nyilvánvaló.

A p.o. terápia ugyanolyan hatékony, mint az i.v. Exacerbációban alkalmazott p.o. lökésterápia során az átlagos napi szteroid dózis 40-50 mg prednizolon vagy metilprednizolon az exacerbáció súlyosságától függően 5-10 napig adva. A tünetek enyhülése, a tüdőfunkció javulása után ( a beteghez tartozó legjobb értékig) inhalációs szteroid védelemben a p.o. szteroid elhagyható. Az adag fokozatos leépítése olyan betegeknek javasolt, akik gyakran vagy kis adagban folyamatosan szorulnak szisztémás szteroid kezelésre.

#### 4.3.3. Anticholinerg szerek

Az anticholinerg hörgőtágító inhalált ipratropium bromid bronchospasmolitikus hatása asztmában gyengébb, mint a  $\beta_2$ -agonistáké. Ugyanakkor akut asztmában  $\beta_2$ -agonistával együtt adva szignifikánsan javította a tüdőfunkciót és csökkentette a kórházi felvétel szükségességét. Az asztma fenntartó terápiájában az ipratropium bromid akkor javasolt, ha a  $\beta_2$ -agonisták adása mellékhatások miatt nem lehetséges. Erdemi mellékhatása, atropin szerű hatásai nincsenek.

#### 4.3.4. Teofillin

A rövid hatású teofillinek hatékonysága az asztma tünetek akut oldásában ellentmondásos. Adequat dózisu inhalált  $\beta_2$ -agonistákkal együtt adva additív hörgőtágító hatásuk nem mutatható ki. Rendszeresen nyújtott hatású teofillint szedő betegek esetében iv.teofillint adni csak a serumszint ismeretében, illetve szerumszint monitorozás mellett lehet. A terápiás szint 10-15 mg/L közötti érték.

### 4.4. Alternatív és kiegészítő terápia asztmában

Felnőttkori asztmában a kiegészítő és alternatív terápiás módszerek, - mint az akupunktúra, homeopathia, speleoterápia, különböző diétás megszorítások, ionizátorok, sóbarlangok - hatása validált módszerekkel nem vizsgált. Nagy, multicentrikus, placebo kontrollált vizsgálatok nélkül hatékonyságuk nem ítéhető meg.

#### 4.1. táblázat Az asztma kezelésében használt gyógyszerek

| Rövid hatású béta-2-agonista           | Egyszeri adag      | Maximális napi dózis   |
|--|--------------------|--|
| fenoterol MDI                          | 0,2 mg             | 1,6 mg/nap   |
| salbutamol MDI                         | 0,1 mg             | 1,2 mg/nap   |
| terbutalin DPI                         | 0,5 mg             | 4,0 mg/nap   |
| *                                      |                    |  |
| -----                                  | -----              | -----  |
| Gyors és hosszú hatású béta-2-agonista | Átlagos napi dózis | Maximális napi dózis   |
| formoterol DPI, MDI                    | 2 x 4,5-9 ug       | 54 ug/nap  |
| Hosszú hatású béta-2-agonista          |                    |  |
| salmeterol DPI, MDI                    | 2 x 50 ug          | 200 ug/nap   |
| -----                                  | -----              | -----  |
| Teofillin (p.o.nyújtott hatású )       | Átlagos napi dózis | Maximális napi dózis<br>(Szérum szint függő)<br>A kívánt szérum szint: |
| felnőttkor                             | 2 x 4 mg/kg        | 5-15 mg/l  |
| gyermekkor                             | 2 x 5 mg/kg        | 5-15 mg/l  |
| -----                                  | -----              | -----  |
| Anticholinerg szer                     | Átlagos napi dózis | Maximális napi dózis   |
| ipratropium bromid MDI                 | 4 x 0,04 mg        | 0,32 g/nap   |

#### Inhalációs szteroidok

A rendelkezésre álló molekulák kis-, közepes- és nagy napi adagjaiknak equivalentis dózisait a 4.2.1.1. táblázat mutatja

| Anti-leukotriének   | Napi adag      |
|---------------------|----------------|
| montelukast         |                |
| felnőttek           | 1x 10 mg p. o. |
| gyermekek 6-14 éves | 1x 5 mg p. o.  |
| 2-5 éves            | 1x 4 mg p. o.  |

#### Szisztémás szteroid (metilprednizolon)

- Súlyos perzisztáló asztmában, - ha a kontroll másként nem érhető el - a nagy dózisú inhalációs szteroid kiegészítéseként folyamatos p.o. fenntartó kezelés (a szükséges legkisebb adag rendszerint 4-6 mg napi vagy másodnapenkénti reggeli adása)
- P.o. szteroid lökésterápia közepesen súlyos exacerbáció esetén felnőttekben: 1mg/kg/nap adagban 5-10 napon át, majd csökkenthető, 10-15 nap után elhagyható
- Akut súlyos asztma (kórházi kezelés szükséges!): iv. 120-180mg/nap (3-4 részletben) 48 órán át, majd 60-80mg/nap, amíg a PEF eléri a beteg korábbi legjobb értékének 70%-át

#### Anti IgE terápia

|            |   |
|------------|---|
| omalizumab | 2-4 hetente adandó s.c. injekció, adagja a serum össz-IgE szintjétől és a beteg testsúlyától függ |
|------------|---|

**DPI (dry powder inhaler) = por belégző ( turbuhaler, rotadiszk)**

**MDI (metered dose inhaler) = adagoló aeroszol vivőgázzal**

**\* Kombinációs készítmény (fenoterol 0,05mg/adag + ipratropium bromid 0,02mg /adag)**

#### Irodalmi hivatkozások

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. www. ginasthma. Com
- Powell H., Gibson PG. Inhaled Corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Aust 2003; 178(5):223-5.
- Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003; 58(3):211-6.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WWW et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(8):836-44.
- Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy INNOVATE. Allergy 2005;60(3): 309-16.

#### 5. Az asztma kezelése és prevenciója

Az asztma kezelése komplex feladat, amely magában foglalja:

1. Az orvos-beteg kapcsolat kialakítását
2. A betegség kockázati faktorainak a meghatározását és csökkentését
3. Az állapotfelmérést, kezelést és gondozást
4. Az akut exacerbációk kezelését
5. Az asztma kezelését különleges helyzetekben

A kezelés célja:

- A klinikai tünetek kontrolljának az elérése, majd fenntartása
- A normális fizikai aktivitás, - beleértve a fizikai terhelést - fenntartása
- A lehető legjobb tüdőfunkció biztosítása
- Az exacerbációk prevenciója
- Az antiasztmatikumok mellékhatásainak az elkerülése
- Az asztma mortalitás megelőzése

A megfogalmazott célok jól tükrözik annak megértését, hogy az asztma a légutak krónikus gyulladással járó betegsége. A tünetek kontrollja a gyulladás csökkentésével és a bronchoconstrictio kezelésével elérhető. A szenzitizáló ágensek eliminációja a beteg környezetéből javítja az asztma kontrollt és csökkenti a gyógyszer szükségletet. A foglalkozási asztma esetében tett megfigyelések alapján ismert, hogy a szenzitizáló ágensek tartós expozíciója irreverzibilis légúti áramlási korlátozottság kialakulásához vezethet.

### **5.1. Az orvos-beteg kapcsolat kialakítása**

Az asztma sikeres kezelésének feltétele a beteg és az ellátó egészségügyi személyzet közötti kapcsolat kialakítása, aminek elsődleges célja a betegek bevonása a kezelés folyamatába, egyfajta irányított ön-kezelésre való alkalmasságuk elérése (5.1.1. táblázat). Ennek legfontosabb eleme a betegoktatás. A betegnek ismernie és értenie kell az asztma mechanizmusának lényegét, helyesen kell értékelnie tüneteinek súlyosságát, ismernie kell gyógyszerei terápiás adagjait, hatásait, mellékhatásait és a különböző belégzők alkalmazásának technikáját (5.1.2. táblázat). Lássuk el az asztmásokat mindezeket tartalmazó és képekkel is bemutató írásos betegtájékoztatóval! A belégzők használatának módját a gondozás során többször is ellenőrizzük!

A képzés további alapvető célja, hogy a beteg értse és betartsa a terápiás javaslatokat. Ennek érdekében tisztázni kell a kezeléssel kapcsolatos elvárásait, meg kell válaszolni kérdéseit, be kell vonni a kezelési terv kialakításába. Lássuk el beteg-naplóval, amiben jelölheti az akut exacerbációk előzményeit, a tüneteket, a csúcsáramlás értékeit. Minden betegnek ismernie kell a legjobb állapotában mérhető PEF értékét, ennek fenntartása az asztma kontroll egyik fontos célkitűzése. A napló alapján ráláthat az akut rosszabbodást okozó tényezőkre, a kezelés hatékonyságára, így motiválttá válik betegsége ellenőrzésében, a terápia betartásában. A veszélyeztetett asztmás betegek részére készítsünk írásos krízistervet, ami adjon egyértelmű javaslatot az addigi gyógyszerelésnek az aktuális állapottól függő kiegészítésére vagy megváltoztatására. A betegoktatás, beleértve az ön-kezelésre adott útmutatásokat hatékonyabb, ha írásos tervet is kiadunk (5.1.3. táblázat).

Az orvos által irányított ön-kezelés, mint kezelési módszer, csökkenti az asztma morbiditást felnőttekben és gyermekekben egyaránt (A evidencia). A súlyos exacerbációk leghatékonyabb megelőzése az, ha a beteg időben észleli állapotromlását és emeli az inhalált megelőző gyulladáscsökkentők adagját vagy az írásos kezelési tervben rögzített adagban megkezdi a szisztémás hatású szteroid szedését.

Az asztma gondozás során, a szakorvosi viziteken ellenőrizni kell a terápiás adherencia és a beteg compliance kérdését, valamint azt, hogy kerüli-e a beteg az ismert kockázati tényezőket (allergének, aspecifikus irritánsok, egyéb).

A terápiás fegyelem megsértésben az adott gyógyszertől függő és attól független faktorok játszhatnak szerepet (5.1.4. táblázat).

#### **5.1.1. táblázat Az irányított ön-kezeléshez szükséges orvos-beteg kapcsolat kialakításának alapvető elemei**

- Betegoktatás
- A terápiás célkitűzések közös meghatározása
- Ön-monitorozás, a kontroll szintet meghatározó tünetek helyes értelmezésének betanítása
- Az asztma kontroll, a kezelés és a beteg asztmára vonatkozó ismereteinek rendszeres, egészségügyi szakember által történő ellenőrzése
- Írásos cselekvési terv. Tartalmazza, hogy mely gyógyszereket kell rendszeresen, és melyeket csak szükség esetén alkalmaznia a betegnek. Leírja azt is, hogy az asztma kontroll romlása esetén miként kell módosítani a kezelést

#### **5.1.2. táblázat Betegoktatás és az orvos-beteg együttműködés**

Célkitűzés: Az asztmás beteg és családtagjainak, valamint a gondozásukban résztvevő más személyeknek a képzése annak érdekében, hogy az asztma kontroll biztosított legyen.

Legfontosabb tényezők:

- Összpontosítás az együttműködés fejlesztésére
- Annak elfogadása, hogy ez egy folyamatos kapcsolat
- Az információk megosztása
- Az elvárások részletes átbeszélése

- A félelmek és aggodalmak megfogalmazása

Részletes és pontos információkat, képzést és tanácsokat kell nyújtani az alábbiakról:

- Diagnózis
- A "rohamoldószerek" és "fenntartó gyógyszerek" közötti különbség
- Az inhalációs beviteli eszközök használata
- A tünetek és rohamok megelőzése
- Az asztma romlására utaló tünetek felismerése és az ilyenkor szükséges tennivalók
- Az asztma kontroll monitorozása
- Hogyan és mikor kell orvosi segítséget kérni

A beteg számára biztosítani kell az alábbiakat:

- Irányított ön-kezelési terv
- Rendszeres ellenőrzés, a terv felülvizsgálata, dicséret és megerősítés

### 5.1.3. táblázat Az asztma kontroll fenntartását segítő cselekvési terv tartalma (minta)

Az Ön rendszeresen alkalmazandó gyógyszerei:

1. Minden nap alkalmazza: \_\_\_\_\_
2. Neheztelt légzés esetén alkalmazza: \_\_\_\_\_
3. Fizikai terhelés, testmozgás előtt alkalmazza: \_\_\_\_\_

#### MIKOR KELL MÓDOSÍTANIA A KEZELÉST?

Mérje fel asztmája kontroll szintjét

Az elmúlt héten jellemző volt-e asztmájára az alábbi:

|   |     |      |
|---|-----|------|
| Nappali asztmás tünetek több mint 2 alkalommal                                    | Nem | Igen |
| Az asztma korlátozta a hétköznapi tevékenységei vagy fizikai aktivitás végzésében | Nem | Igen |
| Éjszakai felébredés az asztma miatt   | Nem | Igen |
| Több mint kétszer kellett használni a rohamoldó gyógyszert                        | Nem | Igen |
| A csúcsáramlás értéke kevesebb, mint _____ (ha monitorozza a csúcsáramlást)       | Nem | Igen |

*Ha három vagy több kérdésre igennel válaszolt, az Ön asztmája nem kontrollált és felmerül a kezelés módosításának szükségessége*

#### HOGYAN MÓDOSÍTSA A KEZELÉST?

MÓDOSÍTSA a kezelést az alábbiaknak megfelelően, és minden nap mérje fel a javulást:

\_\_\_\_\_ [ide kell beírni a módosított terápiát]

Ezt a kezelést \_\_\_\_\_ napon keresztül kell folytatni [pontos számot kell megadni]

#### MIKOR ÉRTESÍTSE A KEZELŐORVOST/KÓRHÁZAT?

A kezelőorvos/kórház telefonszáma: \_\_\_\_\_

Amennyiben állapota nem javul \_\_\_\_\_ napon belül [pontos számot kell megadni]

\_\_\_\_\_ [további instrukciók - opcionális]

#### SÜRGŐSSÉGI LÉPÉSEK / A KONTROLL NAGY MÉRTÉKŰ CSÖKKENÉSE

- √ Ha súlyos nehézlégzés lép fel és csak rövid mondatokban képes beszélni

- √ Ha súlyos asztmás rohama van, melytől komoly félelemérzete alakul ki
- √ Ha rohamoldó gyógyszerére gyakrabban szüksége van, mint 4 óránként és állapota nem javul

1. Fújjon be 2 - 4 adagot a \_\_\_\_\_ [rohamoldó gyógyszer]!
2. Alkalmazzon \_\_\_\_ mg \_\_\_\_\_ [orális kortikoszteroid]!
3. Kérjen orvosi segítséget: Forduljon \_\_\_\_\_ Cím: \_\_\_\_\_  
Telefonszám: \_\_\_\_\_!
4. Folytassa a \_\_\_\_\_ [rohamoldószer] alkalmazását addig, amíg nem kap orvosi segítséget!

#### 5.1.4. táblázat A terápiás adherenciát befolyásoló tényezők

| <u>A gyógyszerekkel kapcsolatos tényezők</u>  | <u>A gyógyszerektől független tényezők</u>                  |
|---|---|
| Az inhalációs beviteli eszközök használatának nehézségei                                  | Az orvos előírásainak félreértése vagy hiánya               |
| Bonyolult kezelési előírás<br>(pl. napi négyszeri adagolás vagy több különböző gyógyszer) | A mellékhatásoktól való félelem                             |
| Mellékhatások   | Az orvossal szembeni elégedetlenség                         |
| A gyógyszerek ára   | Ki nem mondott/nem megbeszélte félelmek és aggodalmak       |
| A beteg nem elégedett a gyógyszer hatással  | Nem megfelelő elvárások                                     |
| A gyógyszertárak távolsága  | Nem megfelelő szintű ellenőrzés, oktatás vagy nyomonkövetés |
|   | Frustráció az állapot vagy a kezelése miatt                 |
|   | A súlyosság alulértékelése                                  |
|   | Kulturális kérdések   |
|   | Stigmatizáció   |
|   | Feledékenység   |
|   | A betegséggel kapcsolatos attitűdök                         |
|   | Vallási kérdések  |

## 5.2. A kockázati faktorok meghatározása és kerülése

Bár az asztma gyógyszeres kezelése hatékony a tünetek kontrolljában és a betegek életminőségének a javításában, ennek ellenére a betegség kialakulásának a megelőzésére, illetve manifeszt betegség esetében a tünetek megelőzésére minden lehetséges módon törekedni kell.

### 5.2.1. Az asztma és atopia kialakulásának a prevenciója

Az asztma primer prevenciója alatt az allergizálódás, azaz az atopia kialakulásának a megelőzését értjük, a secunder prevenció a szenzitizálódott személyben az asztma megelőzését jelenti. Sajnos egyenlőre hatékony prevenciók módszerek nem ismertek, kizárólag az anyai dohányzásról igazolódott, hogy elhagyása a terhesség idején illetve a szülés után preventív hatású az asztma kialakulására ( B evidencia).

A kizárólagos anyatejes táplálás az első hónapokban néhány vizsgálat szerint csökkenti a gyermekkori asztma megjelenésének a valószínűségét, míg a macska expozíció az atopia kialakulására lehet preventív hatású. Ha elfogadjuk a higiénia hipotézist a betegség kialakulásának a magyarázatában, a korai életkorban a Th1 irányú immundeviáció elérése lenne a cél, de ehhez egyenlőre nem állnak rendelkezésre hatékony eszközök. A probiotikumok szerepe az allergia és asztma kialakulásában bizonytalan.

A secunder prevenció, a szenzitizálódott személyben az asztma megelőzésének elvi módja az allergén specifikus immunterápia, amelynek hatékonysága e tekintetben további vizsgálatokat igényel, és csakúgy, mint a H1-antagonista antihistaminok ilyen indikációval a klinikai gyakorlatban jelenleg nem javasoltak.

### 5.2.2. Az asztma tüneteinek és exacerbációjának a megelőzése

Asztma exacerbációt specifikus (allergének) és nem specifikus (vírus infekciók, légszennyezők, gyógyszerek, stb.) ágensek okozhatnak, amelyeknek kerülése, megelőzése illetve eliminálása a beteg környezetéből javíthatja az asztma kontrollt és csökkentheti a gyógyszeres szükségletet.

Tekintve, hogy a legtöbb beteg esetében a tünetekért olyan tényezők felelősek, amelyek jelenléte a környezetben ubiquiter, elkerülésük a mindennapi életben nem vagy nehezen oldható meg. A megelőző gyógyszeres kezelés hatására mérséklődik a gyulladás, csökken a légutak érzékenysége ezekre az ágensekre.

*Lakáson belüli allergének:* házipor atkák, toll, állati szőrök és egyéb állati eredetű inhalatív allergének, csótány, penészgombák. A házipor atkák lakáson belüli mennyiségét csökkenteni nehéz, teljes eradikációjuk nem lehetséges (5.2.1.táblázat). Az atkátlanítás különböző módszerei mind hatástalanok a felnőttkori atka-allergia okozta asztma tüneteire (A. evidencia). Gyermekkorban egy vizsgálatban mérsékelték a légúti túlérzékenységet (B. evidencia). A macska és kutyaszőr elkerülése szinte lehetetlen, mivel előfordulásuk a lakáson kívüli közösségi terekben (iskolák, munkahelyek, tömegközlekedés, egyéb) is általános. A csótány és penészgombák megjelenése a nedves, sötét lakásokon belül valószínűbb.

*Lakáson kívüli allergének:* pollenek, penészgombák. Az expozíció kerülése megoldhatatlan, de ha a külső pollen koncentráció nagy, eredményes a zárt térben tartózkodás és hasznos lehet a légkondicionálás.

### 5.2.1. táblázat Néhány beltéri allergén kiiktatását célzó intézkedés hatékonysága\*

| Módszer   | Evidencia szint az allergén szintjének csökkenésére vonatkozóan | Evidencia a klinikai előnyre vonatkozóan    |
|---|---|---|
| <b>Házipor atka</b>   |   |   |
| Az ágynemű bevonása nem áteresztő borítással                    | Némi  | Nincs (felnőtteknél)<br>Némi (gyermekeknél) |
| Az ágynemű magas hőfokon (55-60 °C) történő mosása              | Némi  | Nincs                                       |
| A szőnyegpadló lecserélése kemény padlóburkolatra               | Némi  | Nincs                                       |
| Atkaölőszerek és/vagy csersav                                   | Gyenge  | Nincs                                       |
| A porfogó tárgyak eltávolítása                                  | Nincs   | Nincs                                       |
| Beépített HEPA-szűrős porszívók, dupla vastagságú porzsákkal    | Gyenge  | Nincs                                       |
| Plüssállatok eltávolítása, magas hőfokú mosása vagy fagyasztása | Nincs   | Nincs                                       |
| <b>Háziállatok</b>  |   |   |
| A macska/kutya eltávolítása a lakásból                          | Gyenge  | Nincs                                       |
| A kutya távollattartása a lakótértől/hálószobától               | Gyenge  | Nincs                                       |
| HEPA-szűrős légtisztítók  | Némi  | Nincs                                       |
| A háziállat fürdetése   | Gyenge  | Nincs                                       |
| A szőnyeg lecserélése kemény padlóburkolatra                    | Nincs   | Nincs                                       |
| Beépített HEPA-szűrős porszívók, kettős vastagságú porzsákkal   | Nincs   | Nincs                                       |

\* Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update. Allergy 2005;60(9):1112-1115

*A belső és külső légszennyező ágensek.* Az aktív és passzív dohányzás kerülése preventív hatású a tünetekre. Különösen fontos asztmás gyermekek esetében a füstmentes környezet. Azon túl, hogy asztmásokban az aktív dohányzás a tüdőfunkció hosszú távú károsodását okozza, csökkenti az inhalációs szteroidok hatékonyságát (B evidencia).

A további, lakáson belüli légszennyező ágensek (NO, CO, CO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, formaldehid, stb.) expozíciójának mérséklése feltehetően kedvező hatású az asztma tüneteire, de kevésbé vizsgált összefüggés. A külső légszennyezettség (ózon, nitrogén oxidok, savas aeroszolok, szemcsés szennyezettség) foka epidemiológiai tanulmányok szerint szignifikáns összefüggést mutat az asztma tünettellel, ezért kedvezőtlen időjárási viszonyok idején célszerű a kinti tevékenységek kerülése.

*Foglalkozási asztmát okozó ágensek.* A beteg korai kiemelése az adott munkakörből a kezelés fontos lépése (B evidencia), szenzitizálódott beteg esetében az allergén kis mennyisége is súlyos tüneteket indukálhat. A szója és latex feldolgozó iparban tettek kísérleteket az erősen allergizáló ágensek helyettesítésére.

*Élelmiszerek és adalékanyagok.* Az asztma élelmiszerek okozta exacerbációja főként kisgyermekekben fordul elő. Valamely feltételezett élelmiszer kerülése mindaddig nem javasolt, amíg a klinikai tünetek és az expozíció közötti kapcsolat nem igazolt (rendszerint p.o.provokációval). Bizonyított allergia esetén a diéta csökkenti az exacerbációk gyakoriságát (D. evidencia). Különböző élelmiszer tartósítók, színezők és adalékanyagok köréből a sulfitok okozhatnak súlyos asztmás rohamot, amelyeket éttermi zöldség-és gyümölcssaláták, burgonyából készült ételek, valamint italok (bor, sör) tartósításához használnak. Egyéb szerek, mint a sárga festékanyag, a tartrazin, vagy a natrium benzoat és glutamat exacerbációt okozó szerepe valószínűleg lényegesebb kisebb, feltételezett hatásukat célszerű provokációs vizsgálatban igazolni, mielőtt diétás megszorításokat javasolunk a betegeknek.

*Gyógyszerek.* Az aszpirin és egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) érzékeny betegekben súlyos rohamot okozhatnak. Az ún. "aszpirin asztma" gyakoribb az intrinsic asztmás csoportban, ahol orrpolyposissal, eosinophiliával járó formája jellegzetes triast alkot.

A kereszt-szenzitivitás incidenciája miatt (60-100%) ezen hatástani csoport (NSAID) valamennyi tagja kerülendő.

*Influenza vaccináció.* A közepesen súlyos és súlyos asztmás betegek influenza vaccinációja a nem beteg populációhoz hasonlóan évente javasolt, 3 éves kor felett az oltás biztonságos. Ugyanakkor nem igazolt, hogy javítaná az asztma kontrollt vagy kivédené az exacerbációt.

*Emocionális tényezők.* Az emocionális stressz illetve megnyilvánulásai (sírás, harag, félelem, nevetés) hyperventilációt és hypocapniát, következményes bronchospasmust okozhatnak. A pánik rohamnak hasonló hatása lehet asztmában. Ugyanakkor hangsúlyozni kell, hogy az asztma elsődlegesen nem psychosomatikus betegség.

*Egyéb asztma exacerbációt okozó ágensek.* Felső légúti betegségek, mint a rhinitis, sinusitis és polyposis gyakran okoznak exacerbációt. Gyermekekben a bakteriális sinusitis antibiotikum kezelése mérsékli az asztma súlyosságát. A krónikus rhinitis kezelése, a nasalis légzés biztosítása javítja az asztma kontrollt. A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) fokozhatja az asztma tüneteit, kezelése néha a légzési panaszok javulását eredményezi.

Hormonális tényezők is kiválthatnak tünetfokozódást, pl. a premenstrációs időszakban, továbbá a terhesek egy részében romlanak a tünetek. Ugyanakkor a terhesek kb. harmadában enyhül, míg harmadában nem változik az asztma súlyossága.

### 5.3. Az asztma kezelése és monitorozása

Asztmában a rendelkezésre álló farmakoterápiás lehetőségek nagyfokban hatékonyak, a klinikai kontroll elérése és fenntartása, ezzel az életminőség javítása az esetek nagy részében megvalósítható. Az adequat kezelés megvalósításához az aktuális kontroll szint alapján 5 kezelési lépcsőre sorolhatók a betegek. A kontroll felmérése, az eléréséhez szükséges terápia beállítása, majd a kontroll fennmaradásának folyamatos ellenőrzése képezik a gondozás alapját.

#### 5.3.1. A kontroll felmérése

A viziten tisztázni kell a megelőző időszakban alkalmazott terápiát, a beteg erre vonatkozó terápiás fegyelmét és az asztma aktuális kontroll szintjét.

A GINA által javasolt asztma kontroll szintek: nem kontrollált, részlegesen kontrollált, kontrollált. A besorolási jellemzőket a **5.3.1.1. táblázat** mutatja.

A kontroll felméréséhez validált kérdőívek is rendelkezésre állnak. Ezek egy része a betegeknek készült (pl. Asztma Kontroll teszt, [www.asthmacontrol.com](http://www.asthmacontrol.com)), amelyekkel önmaguk is ellenőrizhetik asztmájuk állapotát.

#### 5.3.2. Terápiás lépcsők az asztma kontroll eléréséhez

A beteg asztmájának aktuális kontroll foka és a megelőző terápia mibenléte a döntő a gyógyszeres kezelés beállításában. Ha az addig alkalmazott terápiával a kontroll nem volt biztosítható, a terápiás lépcsőn felfelé kell lépni (**5.3.2.1. ábra**). Ha a kontroll legalább három hónapja fennáll, a gyógyszerelés csökkenthető arra a



legkisebb mennyiségre, amivel az még biztosítható. Ha az asztma részlegesen kontrollált, erélyesebb gyógyszerelés javasolt oly módon, hogy vagy emeljük az adott szer dózisát vagy kiegészítjük más hatásmechanizmusú szerrel, szerekkel a kezelést. A választásban a kezelés biztonságossága és a költségek a meghatározók, valamint az, hogy a beteg mennyire elégedett az elért kontroll szinttel.

A rohamoldó valamennyi terápiás lépcsőn rövid hatású  $\beta_2$ -agonista. Ezek rendszeres használatára való igény azonban azt jelzi, hogy az asztma nem kontrollált, hatékonyabb megelőző gyulladáscsökkentő terápia szükséges.

### 1. lépcső: tünet esetén használt rohamoldó

A tünet esetén használt rohamoldó, mint kizárólagos asztma terápia, csak azoknak a betegeknek elégséges, akiknek tüneteik ritkán (nappali tünet hetente kétszer vagy ritkábban, éjszakai tünet még ritkábban) jelentkeznek enyhék, rövid ideig állnak fenn (néhány óra). A panaszos epizódok között a beteg tünetmentes, tüdőfunkciója normális és éjszakai panasza nincs. Ha a tünetek gyakoribbak és/vagy időnként romlanak, a beteg folyamatos megelőző gyulladáscsökkentő terápia beállítását igényli a szükség esetén használt rohamoldó mellett (B evidencia).

Az 1. lépcsőn a legtöbb betegnek gyors hatású inhalált  $\beta_2$  – agonista javasolt rohamoldónak (A evidencia). Inhalált anticholinerg szer az esetben, ha a  $\beta_2$  –agonista alkalmazása ellenjavallt.

*A terhelés indukálta bronchospasmus.* A fizikai terhelés sok asztmás beteg provokáló ágense, néhány esetben a tünetek kizárólagos okozója. Amennyiben az asztma egyébként jól kontrollált, a terhelés előtt vagy a kialakult tünetek idején alkalmazott gyors hatású inhalált  $\beta_2$  –agonista (SABA vagy LABA) adása javasolt. A terhelésre jelentkező bronchospasmus legtöbbször azt jelzi, hogy az asztma nem jól kontrollált, ez esetben a hatékonyabb megelőző gyulladáscsökkentő terápia csökkentheti a fizikai terheléstől függő tüneteket. Az anti-leukotriének és a kromonok lehetnek még preventív hatásúak terhelés indukálta asztmában (A evidencia). Az edzés és a bemelegítés is csökkenti a fizikai terheléssel kiváltott bronchospasmust (B evidencia).

### 2. lépcső: Rohamoldó és egy megelőző szer

Kis dózisú inhalációs szteroid javasolt, mint kezdő megelőző gyulladáscsökkentő kezelés minden életkorban (A evidencia). Az ICS-ok equivalens adagjait az 5.3.1.2. táblázat mutatja.

A 2. lépcsőn alternatív gyulladáscsökkentőként az anti-leukotriének adhatók (A evidencia). Választásuk akkor javasolt, ha a beteg nem fogadja el az ICS-t, ha az ICS nem tolerálható rekedtséget okoz, illetve ha az asztma mellett egyidejűleg krónikus rhinitis is fennáll (C evidencia).

Első vonalbeli vagy kezdő megelőző gyulladáscsökkentőként egyéb szerek (kromonok, nyújtott hatású teofillin) adása nem javasolt.

### 3. lépcső: Rohamoldó és egy vagy két megelőző szer

A 3. lépcsőn javasolt kezdő terápia felnőtt és serdülő betegek esetében egyaránt a kis dózisú inhalációs szteroid hosszú hatású  $\beta_2$ -agonistával kombinálva, külön eszközökből vagy egy belégzőből kombinációs készítményként (A evidencia). A két szer additív hatásának köszönhetően a kis adagú ICS rendszerint elég, az adag emelésére akkor van szükség, ha az asztma kontroll 3-4 hónapos kezelés után nem érhető el (A evidencia). A hosszú hatású  $\beta_2$ -agonista formoterol, amelynek hatáskezdetje gyors, önmagában vagy budesoniddal kombinálva akut asztma exacerbációban ugyanolyan hatékony, mint a SABA. Rohamoldóként monoterápiában való alkalmazása azonban ellenjavallt, mindig ICS-dal együtt kell alkalmazni. Ha az ICS/LABA kombinációs kezeléshez a budesonid/formoterol a választott készítmény, az rohamoldó és fenntartó terápiához is alkalmazható. Így használva viszonylag kis dózisa csökkentették az exacerbációk számát és javították az asztma kontrollt (A.evidencia).

A kis adagú ICS + LABA kombináció alternatívája a 3. lépcsőn a közepes vagy nagy adagú ICS. Amennyiben az adott készítmény vivőgázzal működő aeroszol, célszerű azt todalékokkal alkalmazni, mert ilyen módon használva kisebb az oropharyngealis depozíció, ezzel kevesebb a lokális mellékhatás és csökken a szisztémás absorpció (A evidencia).

További terápiás választási lehetőség a 3. lépcsőn a kis adagú ICS anti-leukotriénekkel kombinálva (A.evidencia). Végül mérlegelhető a kis adagú ICS hosszú hatású teofillinnel történő alkalmazása (B evidencia).

#### 4. lépcső: Rohamoldó és két vagy több megelőző szer

A 4. lépcsőn a választott terápia nagyrészt a megelőző kezeléstől függ. Azt a beteget, aki nem kontrollálható a 3. lépcső kezelési lehetőségeivel javasolt olyan asztma centrumba irányítani, ahol megfelelő tapasztalattal rendelkeznek a súlyos asztmások kezelésében.

A javasolt első vonalbeli terápia a közepes vagy nagy adagú ICS LABA-val kombinálva. Bár a legtöbb beteg esetében a kp. adagú ICS nagy adagra való emelése kevés eredménnyel jár ( A evidencia), 3-6 hónapos terápiás tesztben a nagy adag alkalmazása megkísérelhető, amikor az asztma kontroll nem biztosítható kp. adagú ICS+LABA kombinációval és/vagy egy harmadik megelőző szerrel (anti-leukotriennel vagy hosszú hatású teofillinnel) (B. evidencia).

A folyamatos nagy adagú ICS terápia mellékhatásokkal járhat. A közepes és nagy adagú ICS-t rendszerint napi két dózisban javasolt alkalmazni (A. evidencia).

Az anti-leukotriének a kp. és nagy adagú ICS kiegészítőiként javítják a terápia hatékonyságát (A evidencia), de rendszerint kisebb mértékben, mint a LABA kombinációk (A evidencia). Kombináló szerként a kis adagú hosszú hatású teofillin lehet még alternatíva (B. evidencia).

#### 5. lépcső: Rohamoldó és kiegészítő gyulladáscsökkentők

A p.o.szteroidok adása más preventív szerek mellé hatékony lehet (D. evidencia), de a folyamatos alkalmazás súlyos mellékhatásokkal jár (A. evidencia). Ezért csak olyan súlyos esetekben indokolt, ahol a 4. lépcsőn javasolt terápia ellenére folyamatosan korlátozott a betegek aktivitása és gyakoriak az asztma exacerbációk.

Súlyos allergiás asztmában, ha nagy adagú ICS vagy p.o. szteroid kezelés ellenére az asztma kontroll nem érhető el, a kiegészítő anti-IgE terápia javítja az asztma kontrollt (A. evidencia).

#### 5.3.3. Az asztma kontroll fenntartása

Ha az asztma kontroll megvalósult, a fenntartása érdekében folyamatos gondozás és ellenőrzés javasolt, amelynek során meg kell keresni azt a legkevesebb gyógyszer tartalmú kezelési formát, amellyel a kontroll még fenntartható. Ilyen módon csökkenthetők az ellátás költségei és a gyógyszer mellékhatások kockázata. Másrészt az asztma súlyossága időről időre változik, ezt a gyógyszereléssel követni kell.

A kontroll vizitek javasolt időpontja függ az asztma súlyosságától, általában az első vizit után 1-3 hónappal, majd 3 havonta javasolt. Exacerbációk után átmenetileg gyakrabban (D. evidencia).

#### A gyógyszerelés csökkentése, ha az asztma kontrollált. Lefelé a lépcsőn.

Egyelőre kevés adat ismert a tekintetben, hogy mi a legbiztonságosabb módja a gyógyszerelés csökkentésének kontrollált asztmában, a jelenlegi bizonyítékok alapján az alábbiak javasolhatók:

#### *Terápia csökkentés, ha az asztma legalább 3 hónapja kontrollált*

- Ha a kontroll közepes vagy nagy adagú ICS-sel volt biztosított, a napi dózis 50%-os csökkentése 3 havonta megkísérelhető ( B. evidencia)

- Ha a kontrollt kis adagú ICS biztosította, át lehet térni annak napi 1x-i adására ( A. evidencia)

- Ha a kontrollt biztosító megelőző kezelés ICS + LABA  
- ICS adagjának 50%-os csökkentése, változatlan LABA (B. evidencia)

- Ha a kontroll maradt, az ICS adagját kis dózsig csökkenteni, ezt követheti a LABA elhagyása (D. evidencia)

- Egyéb alternatívák

- Kombinációs terápia csökkentése napi 1x adagolásra

- A kombinációból a LABA elhagyása, változatlan dózisu ICS (B. evidencia)

- Ha az asztma ICS + nem LABA kombinációval volt kontrollált, az ICS adagjának 50%-os csökkentése javasolt a kis napi dózsisig, ezt követheti a kombináló szer elhagyása ( D. evidencia).

-A megelőző gyulladáscsökkentő kezelés abban az esetben hagyható el, ha annak legkisebb adagjával a kontroll legalább egy éve fennáll (D. evidencia).

A gyógyszerelés növelése ha a kontroll nem biztosított. Felfelé a lépcsőn.

A kezelést a romló állapothoz kell igazítani, az alábbi alternatívák szerint:

- Gyors hatáskezdetű (rövid vagy hosszú hatású)  $\beta$ 2-agonista ismételt alkalmazásától a nehézlégzés átmeneti enyhülése várható. Amennyiben egy-két napon át ismétlődő igény mutatkozik használatára az azt jelzi, hogy a megelőző gyulladáscsökkentő adagját emelni kell!

- Inhalált szteroidok. A napi adag átmeneti megduplázása nem javasolt, nem hatásos (A. evidencia). További vizsgálatok szükségesek annak eldöntéséhez, hogy ennél nagyobb adagok hatásosak-e? Egy vizsgálat szerint az adag négyszeresére emelése 7-14 napon át azonos hatású lehet egy rövid p.o. szteroid kúrával.

- ICS + gyors és hosszú hatású  $\beta$ 2-agonista (pl.formoterol) kombináció rohamoldóként és fenntartó kezeléshez. Az e célra egy eszközben kombinációban rendelkezésre álló készítmény hatékony az asztma kontroll fenntartásában, csökkenti a szisztémás szteroid kezelést és hospitalizálást igénylő exacerbációk számát. A hatás feltételezhetően azzal magyarázható, hogy a rohamoldónak is használt kombinációs készítménnyel az exacerbáció legkezdetibb fázisában lesz megemelve az ICS adagja is.

- Az akut exacerbáció szokásos kezelése a nagy adagú gyorshatású  $\beta$ 2-agonista és szisztémás hatású szteroid iv. vagy p.o. ( 1. az 5. 4. fejezet).

**5.3.1.1. táblázat Az asztma kontroll szintjei**

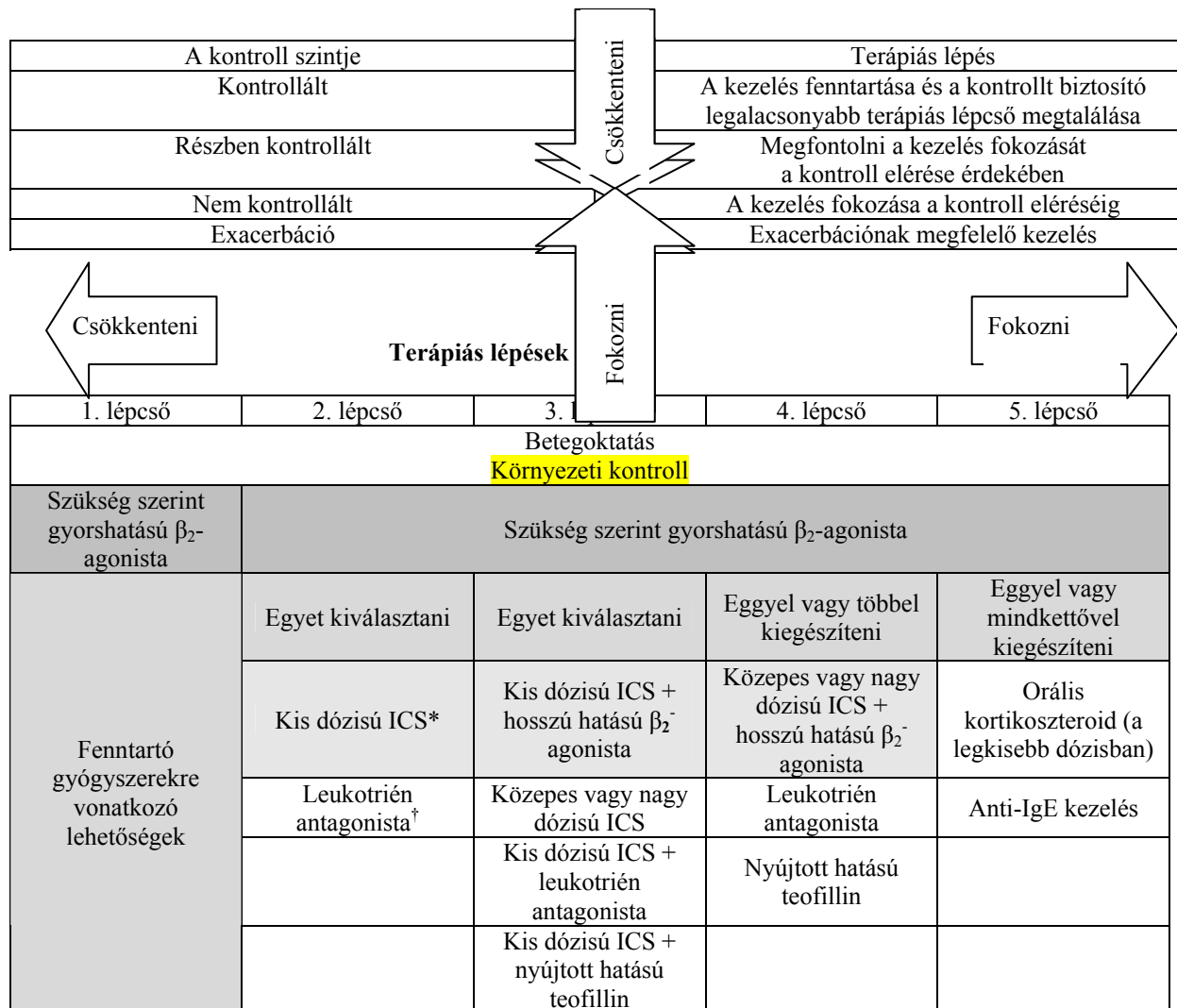
| Mutató  | Kontrollált (az alábbiak mindegyike fennáll) | Részből kontrollált (bármely héten bármelyik mutató megléte esetén) | Nem kontrollált   |
|---|--|---|---|
| Nappali tünetek                                       | Nincsenek (heti 2x vagy ritkábban)           | Több mint heti 2x   | <b>A részben kontrollált asztma legalább három jellemzőjének fennállása bármely héten</b> |
| A hétköznapi aktivitás korlátozottsága                | Nincs  | Bármilyen mértékű   |   |
| Éjszakai tünetek/felébredések                         | Nincsenek                                    | Bármilyen gyakorisággal   |   |
| Rohamoldó használat szükségessége                     | Nincs (heti 2x vagy ritkábban)               | Több mint heti 2x   |   |
| Tüdőfunkció (PEF vagy FEV <sub>1</sub> ) <sup>‡</sup> | Normálérték                                  | Az elvárt érték vagy az egyéni legjobb (amennyiben ismert) < 80%-a  |   |
| Exacerbáció   | Nincs  | Évente 1 vagy több*   |   |

\* Bármilyen exacerbáció esetén felül kell vizsgálni a fenntartó kezelés megfelelőségét

† Definíció szerint bármely héten exacerbáció alakul ki, a beteg asztmája nem kontrollált

‡ A tüdőfunkció mérése nem megbízható módszer 5 éves vagy fiatalabb gyermekeknél

**5.3.2.1. ábra Az asztma kontroll szintjén alapuló kezelési stratégia 5 évesnél idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek esetén**



\* ICS: inhalációs kortikoszteroid

†: receptor antagonistá vagy szintézis-gátló

*Az alternatív rohamoldószerek közé tartoznak még: inhalációs antikolinerg szerek, egyes hosszú hatású  $\beta_2^-$  agonisták és a rövid hatású teofillin. A  $\beta_2^-$  agonisták rendszeres alkalmazása egyidejűleg rendszeresen alkalmazott inhalációs kortikoszteroid kezelés mellett javasolt.*

## 5.4. Az exacerbációk kezelése

### Asztma exacerbáció (asztmás roham vagy akut asztma)

Az asztma exacerbáció (asztmás roham vagy akut asztma) progresszíven fokozódó nehézlégzés, köhögés, sípoló légzés, mellkasi feszülés, illetve ezen tünetek kombinációja. Bármely súlyosságú krónikus asztmában a betegek enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos asztma exacerbációja alakulhat ki. A leggyakoribb okok: légúti vírusinfekció, nagy allergén expozíció, fizikai terhelés, aspecifikus légúti irritánsok, gyógyszerek (beta-blokkolók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők) nem kívánt hatásai. Enyhe intermittáló asztmában (1. súlyossági lépcső) is előfordulhat akut súlyos asztma!

Az exacerbáció kezelésének célja a légúti obstrukció oldása, a hypoxaemia gyors megszüntetése és az ismételt exacerbációk megelőzése.

#### 5.4.1. Az asztma exacerbáció súlyosságának megítélése

Az enyhe exacerbáció otthon kezelhető. A közepesúlyos állapotromlás, ha a megkezdett terápia ellenére néhány órán belül nem javul, kórházi beutalást igényel. A súlyos exacerbáció minden esetben azonnali kórházi ellátást tesz szükségessé. A súlyosság megítéléséhez a beteg fizikális vizsgálata (légzésszám, belégzési segédizmok használata, pulzusszám), a ventiláció objektív mérése (csúcsáramlás meghatározás) és a vérgáz analízissel meghatározott PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> értékek adnak támpontot. A pulzus paradoxus mérését újabban nem javasolják, tekintve hogy fenti paraméterek mellett nem szolgál plusz információval (7.1. táblázat).

#### 5.4.2. Az exacerbáció otthoni kezelése

Az enyhe és a megkezdett szisztémás szteroid terápiára jól reagáló közepesen súlyos asztma exacerbáció otthon kezelhető (7.2. ábra)

Az enyhe exacerbáció rövid hatású  $\beta_2$ -agonista használata mellett javulni kezd, és a szokásos fenntartó inhalációs szteroid adagjának átmeneti, 7-10 napos megemelése mellett rendszerint rendeződik.

A közepesen súlyos exacerbációban p.o. szteroid kúra indítása javasolt. A klinikusok nagy része egyetért abban, hogy a legbiztosabb módja a szteroid kezelés időben történő megkezdésének az, ha a beteg önmaga dönt a terápia bevezetéséről, a p.o. szteroid kúra indításáról. Ehhez fel kell ismernie és helyesen értékelni tünetei súlyosságát. P.o. szteroid kezelést indíthat:

a/ ha a rövid-hatású  $\beta_2$ -agonista hörgőtágító aerosol nem szünteti a fulladást, „a spray nem használ”,

b/ éjszakai tünetek jelennek meg, vagy súlyosbodnak,

c/ a szokásos reggeli nehézlégzéses időszak elhúzódik, a fulladás napközben sem szűnik,

d/ a tünetek fokozatosan romlanak, „napról napra rosszabb lesz”,

e/ ügyeletes orvost kell hívni, aki i.v. injekciót ad,

f/ a PEF érték fokozatosan romlik, és a hörgőtágító pumpa használata ellenére nem éri el a beteg legjobb állapotában mért értékeket, azoknak 50-80%-a közötti.

Ha az objektív mérési lehetőség (PEF meghatározás) nem áll rendelkezésre, előfordulhat hogy a beteg túlértékeli tüneteit, de az indokolatlanul elkezdett szteroid kezelés kockázata sokkal kisebb, mint a késlekedés indokolt esetben az adekvát terápia megkezdésével. Az asztma mortalitást elemző tanulmányok ismételt hangsúlyozzák, hogy az asztmás halálozások legtöbbször az inadekvát, vagy késve megkezdett terápiával magyarázhatóak.

A közepesen súlyos asztma exacerbációban a p.o. szteroid kúra időtartama rendszerint 10-15 nap, a kúra első 4-5 napjában a kívánt napi dózis 0,5-1,0mg/testsúlykg metylprednisolon, napi 3-4 részletben, majd a javulás mértékétől függően csökkenthető. Ilyen időtartamú és adagú szisztémás szteroid kezelés klinikailag elhanyagolható mértékű mellékvese kéreg-suppressziót okoz, ami a terápia befejezése után néhány nappal már nem mutatható ki. Átmeneti testsúly növekedés és hyperglycaemia előfordulhat. A javasolt adagban alkalmazott szteroid kúrák biztonságosak, a hormon terápiát előítélettel kezelő betegeket meg kell nyugtatni a terápia veszélytelenségéről.

#### 5.4.3. Az akut súlyos asztma kórházi kezelése

Az akut súlyos asztma kialakulása, esetleges letális végződése csaknem minden esetben elkerülhető, ha a beteg és az orvos időben felismeri az állapot súlyosságát, a beteg gépi lélegeztetésre is felkészült intézetbe kerül, ahol az állapotfelmérést követően megkezdik az adekvát kezelést.

##### 5.4.3.1. Az akut súlyos asztma kialakulásának kockázati tényezői

a. Nehezen kezelhető asztma

- tartósan a 4. súlyossági lépcsőre soroltak

- a kórtörténetben „csaknem fatális” epizód (hirtelen kezdet, újraélesztést igénylő súlyos roham)

- gyakori hospitalizáció, intenzív ellátás az anamnezisben
- adekvát kezelés ellenére perzisztáló súlyos légúti obstrukció (FEV1 60% alatt)
- serdülő korú beteg
- b. Rosszul kezelt asztma (hibásan megállapított súlyosság miatt "alulkezelt" beteg)
- c. Atopia ( anaphylaxia veszély)
- d. Pszichológiai faktorkok: rossz compliance, bétamimetikum-túladagolás, önkényes steroidelvonás, a tünetek hibás értékelése

#### 5.4.3.2. Az akut súlyos asztma kezelése

##### Kezdő kezelés

Gépi porlasztóból (jet típusú ) inhalált  $\beta_2$ -agonista:

- salbutamol oldatból (0,5%-os)
- egyszeri adag : 0,5-1,0 ml (2,5-5 mg )
- napi adag: 2-3 x 0,5-1,0 ml

Oxigén orrszondán: elérni, hogy az oxygen saturáció >90%.

Kortikoszteroid:

- felnőtt: 120-180mg/nap 3 - 4 adagban elosztva 48 órán át, majd 60-80 mg/nap amíg a PEF érték eléri a kívánt értéket, vagy a beteg korábbi legjobb értékének 70%-át.
- gyermek: 1 mg/kg 6 óránként 48 órán át, majd 1-2mg/kg/nap (max. 60 mg/nap) két részben adva amíg a PEF érték eléri a kívánt értéket, vagy a beteg korábbi legjobb értékének 70%-át.

Akut súlyos asztmában, ha a beteg nem lélegeztetett, a szedáció ellenjavallt!

*Ha nincs javulás, a fentiek mellett mérlegelendő:*

- Subcutan terbutalin vagy adrenalin 0,2-0,3 mg
- Ha előzetesen teofillin kezelés nem történt, iv aminophyllin 5mg/ttkg 30 perces cseppinfúzióban telítő dózisként, majd 0,2-0,4 mg/kg/óra fenntartó adagként.
- Gépi porlasztóból ipratropium bromid oldat 0,25-0,5 mg (1-2 ml, 2-3 ml fiziológiás sóban), a  $\beta_2$  agonista oldattal keverhető
- I.v. magnesium sulphat (2,0 g 20 perces cseppinfúzióban)
- Intenzív osztályon gépi lélegeztetés

##### **Az akut súlyos asztma kezelésében nem ajánlott:**

- Szedatívumok (légzésdeprimáló hatásuk miatt).
- Mukolitikumok (fokozhatják a köhögési ingeret, ezzel a légúti obstrukciót).
- Fizioterápia (növeli a beteg diszkomfortérzését).
- Hidrálás nagy volumenekkel.
- Antibiotikumok (kivéve, ha pneumonia vagy sinusitis is fennáll).
- Súlyos állapotú betegekben a PEF mérése, az erőltetett kilégzési manőver a légutak átmeneti kollapszusát okozhatja.

Az electív intubáció és gépi lélegeztetés biztonságosabb mint az akut kényszer ( légzésleállás) diktálta!

Annak megítélése, hogy pontosan mikor indokolt a gépi lélegeztetés megkezdése, nehéz. Sürgős, azonnali intubálásra szorulnak azok a betegek, akik csaknem apnoesak, zavart tudatállapotúak, vagy vérgázanalízis szerint hypercapniások, acidoticusak (pH<7,3). A betegek többségében azonban ezeknél enyhébb tünetek észlelhetők, ezért az intubálás időpontjának a megválasztásában a kifáradás jeleit és a kezelés ellenére nem javuló klinikai állapotot kell alapul venni. Ha 24 órás kórházi kezelés ellenére a súlyos légszomj nem enyhül, a kezdeti hypocapnia „normalizálódik”, a beteg zavart vagy aluszékony, a légzőizomzat kifáradásának jelei észlelhetők, ez az intubáció és gépi lélegeztetés indikációját képezheti. A gépi lélegeztetés szövődményei (pneumothorax, nosocomialis pneumonia) gyakoriak, a lélegeztetett akut súlyos asthma mortalitasa 20% körüli.

## 5. 5. Az asztma kezelése különleges helyzetekben

### 5.5.1. Terhesség és asztma

Terhesség idején az asztma súlyossága gyakran változik, ezért a betegek a szokásosnál is szorosabb követést és gondozást igényelnek. A betegek kb. egy harmadának javul az asztmája terhesség idején, egy harmadának nem változnak, egy harmadának súlyosbodnak a tünetei. Adott beteg esetében a változás jellegét megjósolni nem lehet. A terhesség utolsó 4 hetében azonban az asztma a legtöbb betegnél enyhül, a szülés közben fellépő asztmás roham ritka és az inhalált  $\beta_2$ -agonista rendszerint jól oldja.

A rosszul kontrollált asztma veszélyeztetheti a magzatot, növeli a perinatalis mortalitás kockázatát, koraszülést, kis születési súlyt okozhat. Jól kontrollált asztmában az újszülöttek átlagos perinatalis prognózisa nem különbözik az egészséges nők újszülöttjeitől. Az asztma kezelésében általánosan használt gyógyszerek, beleértve az inhalációs szteroidokat (a budesonid a legtöbbet vizsgált molekula), a rövid és nyújtott hatású  $\beta_2$ -agonistákat, a methylxanthinokat és az anti-leukotrieneket (elsősorban a montelukast) nem fokozzák a fejlődési rendellenességek kockázatát, általában biztonságosan alkalmazhatóak terhességben. Az inhalációs szteroidok megelőzik az asztma exacerbációk kialakulását terhességben (B. evidencia). Az akut asztma agresszív kezelést igényel (porlasztóból inhalált rövid hatású  $\beta_2$ -agonista, oxygen és szisztémásan ható szteroidok), hogy elkerüljük a magzati hypoxaemiát.

#### 5.5.2. Sebészeti beavatkozások asztmás betegekben

A BHR, a légúti obstrukció és hiperszekréció miatt asztmásokban nő az intra- és postoperatív légzési komplikációk kockázata, különösen általános anesztéziában, endotrachealis intubációval végzett mellkasi és hasi műtétek esetében. Tervezett műtétekhez a FEV1 értéket a beteghez tartozó legjobb szintre kell felhozni megfelelő terápiával, akár rövid per os szteroid kúrával. Ha megoldható, az általános anesztéziával szemben előnyben részesítendő a spinalis, epiduralis vagy helyi érzéstelenítést. A posztoperatív szakban kerülni kell a kábító fájdalomcsillapítókat! Folyamatosan szisztémás hatású szteroid kezelésben részesülő betegekben a műtéti stressz hatására részleges mellékvesekéreg-elégtelenség alakulhat ki, ezért azokat a betegeket, akik a műtétet megelőző 6 hónapon belül több mint 2 hétig szisztémás hatású hormont kaptak, a műtét idején szteroid szubsztitúcióban kell részesíteni. A szokásos adagolás a műtét napján 8 óránként 20 mg metilprednizolon, ami a műtét után 24 órával, a beteg postoperatív állapotától függően gyorsan csökkenthető (a szteroidok ronthatják a sebgyógyulást).

#### 5.5.3. Rhinitis, sinusitis, nasalis polyposis

A felső és alsó légutak anatómiai, élettani és funkcionális egységet képviselnek. A felsőlégutak betegségei az asztmások nagy részében befolyásolják a tüdőfunkciót. A hatás mechanizmusa nem ismert pontosan, de rhinitisben, sinusitisben és nasalis polyposisban a gyulladás ugyanúgy központi szerepet játszik, mint asztmában.

Az asztmások nagy részének ( kb. kétharmadának) egyidejűleg rhinitise is van és a krónikus rhinitises betegek kb. 30%-ának van vagy fejlődik ki asztmája. Az asztma szignifikánsan gyakrabban fordul elő perennialis rhinitisben, mint a betegség szezonális formájában, kialakulásának kockázata perzisztáló rhinitises betegek esetében 3-6-szor nagyobb, mint a nem rhinitises populációban. A rhinitis és asztma együttes megjelenésének jellegzetes klinikai képével találkozunk az ún. "aspirin-, asztmában, amit szalicil és egyéb nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID) szemben fennálló túlérzékenység, krónikus perennialis rhinitis, orrpolyposis és eosinophilia jellemez.

Az akut és krónikus sinusitis egyaránt asztma exacerbációval járhat. A diagnózis rendszerint csak CT-vel igazolható. Kezelése nasalis decongestansokkal, lokális vagy szisztémás szteroidokkal és szükség szerint antibiotikumokkal történik. Nasalis polyposisban a lokális szteroidok hatékonyak.

Az asztma és rhinitis együttes megjelenése speciális terápiás szempontokat vet fel, amelyeket felismerve a nemzetközi szakértői ajánlás, az ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) az alábbi javaslatot adja:

- az asztma kezelésének a nemzetközi asztmaterápiás ajánlást kell követnie
- asztmában és rhinitisben egyaránt hatékony szerek a lokális szteroidok és az anti-leukotrienek
- az antihisztaminok csak rhinitisben, a  $\beta_2$ -agonisták csak asztmában hatásosak ( A. evidencia)
- a rhinitis kezelése javítja az asztma tüneteket (A. evidencia)
- a lokális szteroidok inhalált és nasalis együttes alkalmazása növeli a szisztémás hatás kockázatát

#### 5.5.4. Légúti infekciók asztmában

A légúti infekciók, főként a vírus infekciók fokozzák a BHR-t és az asztma exacerbációk gyakori kiváltói. Kisgyermekekben az RSV, nagyobb gyermekekben és felnőttekben a rhinovírusok, a parainfluenza, influenza, adeno- és coronavírus fertőzések vezetnek rendszerint állapotromláshoz. Egyre több adat szól amellest, hogy az atípusos bakteriális fertőzések is (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) asztmára jellegzetes légúti gyulladást, illetve asztma exacerbációkat okozhatnak. Az infekciók hatásának mechanizmusaként feltételezik a légúti epithelium sérülését, vírus-specifikus IgE termelődést, fokozott gyulladáshoz vezető mediátor képződést, valamint

az inhalált antigénre adott késői asztmás választ. A vírus infekciók kiváltotta asztma exacerbációk kezelése azonos az egyéb kiváltó ágensek hatására kialakuló állapotromlás ellátásával. A krónikus Chlamydia és Mycoplasma fertőzések szerepe, illetve a makrolid antibiotikumok hatása még nem tisztázott.

#### 5.5.5. Gastroesophagealis reflux (GERD)

Az asztma tünetek, különösen az éjszakai tünetek és a gastroesophagealis reflux közötti összefüggés bizonytalan, jóllehet asztmásokban a GERD előfordulás gyakorisága háromszorosa az átlag populációban leírt gyakoriságnak. Sok betegnek egyidejűleg hiatus herniája is van, továbbá a teofilinnek és a  $\beta$ 2-agonisták az alsó oesophagealis gyűrű relaxációját okozva fokozhatják a tüneteket.

Asztmásokban a diagnózis felállításához leghasznosabb az oesophagus pH és a légzésfunkció egyidejű monitorozása. A GERD-et kezelni kell, ha igazolható a fennállása (étkezési, életmódbeli, diétás rendszabályok mellett H<sub>2</sub>-receptor blokkolók, illetve protonpumpa gátlók, vagy ezek kombinációi), azonban az anti-reflux kezelés a betegek nagyobb részében sem az asztmás tünetekben, sem a tüdőfunkcióban nem eredményez javulást. Ellentmondásosak a sebészi kezelés eredményei is, néhány vizsgálatban a reflux sebészi megoldása után az oesophagitis tünetei javultak, és ezzel párhuzamosan csökkentek az asztmás panaszok, míg más vizsgálatok ezt nem tudták megerősíteni.

#### 5.5.6. Aspirin-indukálta asztma (AIA)

Felnőtt asztmás betegek körében 5-28%-ra tehető az AIA előfordulási gyakorisága, ezekben a betegekben az aspirin illetve más nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) asztma exacerbációt provokálnak. A szindróma gyakoribb a nem-allergiás, súlyos asztmás populációban. Jellemző klinikai megjelenése, illetve a betegség természetes lefolyása: 30-40 éves korig krónikus rhinitises panaszok, melyeket orrdugulás, profúz vizes orrfolyás, nasalis polyposis jellemez. Időközben alakul ki az aspirin túlérzékenység. Az aspirin, illetve más cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitor bevitelét követően néhány perctől 1-2 órán belül conjunctiva belőveltség, orrdugulás, orrfolyás, súlyos asztmás roham, ritkán légzésleállás, eszméletvesztés, sok alakul ki.

A szindróma laboratóriumi jellemzői: perzisztáló eosinophilia a vérben, a légutakban és az orrpolypokban, továbbá emelkedett vizelet leukotrien E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) tartalom. Az AIA fokozott cycteinyll leukotrien képződéssel kapcsolatos, ami részben a LTC<sub>4</sub> szintáz gén polymorphizmusával magyarázható (a betegek kb. 70%-ában kimutatható), de a betegség pontos magyarázata egyelőre nem ismert. Az aspirin kerülése egyébként nem befolyásolja az asztmás légúti gyulladás mértékét.

Ismert túlérzékenység esetén a betegnek kerülnie kell az aspirint és a COX-1 gátlókat. A COX-2 inhibitorok óvatosan próbálhatók, a bevitelt követő 1 órában orvosi felügyelet szükséges. Az aspirin túlérzékenységre vonatkozó bizonytalan anamnesztikus adatok esetében provokációs vizsgálat végezhető olyan centrumban, ahol felkészültek a súlyos reakció elhárítására. Provokációs vizsgálat remisszióban lévő asztmás betegben (FEV<sub>1</sub> a kívánt érték, vagy a beteghez tartozó legjobb érték 70%-a feletti) történhet. A p.o. provokációnál biztonságosabb a lysin-aspirinnel végzett bronchialis vagy nasalis provokáció. A kialakult túlérzékenység az élet folyamán megmarad.

Felnőttkorban kezdődő asztmás betegekben, akiknek nasalis polyposissal kísért krónikus rhinitises panaszai is vannak leghelyesebb elkerülni az aspirin és a COX-1 gátlók adását, helyettük paracetamol adható. Ha NSAID kezelést igénylő kísérő betegség lép fel AIA-ban, aspirinnel a deszenzitizáció speciális felkészültségű centrumokban megkísérélhető.

Az AIA-ban, annak mechanizmusából adódóan, az inhalációs szteroidok mellett az anti-leukotriének hasznos kiegészítő gyulladáscsökkentők (B evidencia).

## **IV. Rehabilitáció**

## **V. Gondozás**

## **VI. Irodalomjegyzék**



#### Irodalmi hivatkozások (Alapvető megfontolások)

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006.GINA. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- European Lung White Book, European Respiratory Society, 2003.
- A Pulmonológiai Intézmények 2006. évi epidemiológiai és működési adatai. Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet. 2007. augusztus 14.
- Magyar P., Gyurkovics K., Herjavec I., Böszörményi- Nagy Gy.:Az asztmás betegek tüneteinek önértékelése az orvosi GINA-osztályozás tükrében és az asztma bronchiális társadalmi költségvonzata. *Lege Artis Medicinae*. 2000;10(4):282-307
- Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989;259:1259-63.
- Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking.. Parenteral smoking and childhood asthma:longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-212.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5) :1720-45.
- Barnes PJ, Chung KF, Page CP, Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-96.

#### Irodalmi hivatkozások (Diagnózis)

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care.*Prim Care Respir J* 2006;15(1):20-34.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests.*Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
- Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
- Horváth I., Barnes PJ. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1999;29(9):1276-80.
- Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS et al.Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.

#### Irodalmi hivatkozások (Kezelés)

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(S5):147-334.
- Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM, et al. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents:systemic review and meta-analysis.*BMJ* 2003;326 (7402):1308-9.
- Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001187.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
- Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206.
- Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonid/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
- Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
- Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-99.
- Beasley R, Miles J, Fishwick D et al. Management of asthma in hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996;55(5):253-7.

**A szakmai irányelv érvényessége: 2010. december 31.**

#### **VII. Melléklet**

**7.1. táblázat Az asztma exacerbáció súlyosságának jellemzői**

| Nehézlégzés  | Enyhe   | Középsúlyos      | Súlyos                                 | Fenyegető légzésleállás                |
|--|---|------------------|--|--|
| A beteg testhelyzete   | képes fekvő helyzetben maradni                  | Ül               | előrehajolva, kezével kitámaszkodva ül |  |
| Beszéd   | Folyamatos                                      | szaggatott       | szavak                                 |  |
| Éberség  | Mérsékelt izgatottság                           | izgatottság      | nyugtalanság, izgatottság              | aluszékonyosság, zavartság             |
| Légzésszám   | Nőtt  | nőtt             | >30/perc                               |  |
| Belégzési segédizmok használata  | Nem   | igen             | igen                                   | paradox thoracoabdominális mozgás      |
| Sípolás  | mérsékelt, gyakran hangos csak a kilégzés végén |                  | hangos                                 | „néma tüdő”                            |
| Pulzusszám (percenként)  | < 100   | 100-120          | > 120                                  | bradycardia                            |
| Pulzus paradoxus   | Nincs   | lehet, 10-25Hgmm | jellemző, > 25 Hgmm                    | hiánya a légzőizmok kifáradásának jele |
| Csúcsáramlás (PEF) kívánt érték vagy a személyhez tartozó legjobb érték százalékában | a> 80%  | 60-80%           | < 60% ,vagy < 100 l/min                |  |
| PaO2   | Normál  | >60 Hgmm         | < 60 Hgmm                              |  |
| PaCO2  | <40 Hgmm  | <40 Hgmm         | >40 Hgmm                               |  |
| SaO2   | > 95%   | 91-95%           | < 90%                                  |  |

