

# A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

A 2003. novemberi konszenzuskonferencia ajánlása

Összeállította: Böszörményi Nagy György

Az alábbi irányelvek főként a terápiás szempontok tekintetében térnek el lényegesen a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2000-ben megjelent ajánlásaitól.

A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) egyszerű diagnosztikájával kapcsolatban érdemes megismételni, hogy noha a betegség gyanúja a klinikai tünetek (krónikus, produktív köhögés, dyspnoe) alapján merül fel, de az obstruktív, csak részben reverzibilis légzészavart az inhalált hörgőtágító után mért spirogram ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ) igazolja. Mindez közismert, mégis a reverzibilitási próbát gyakran nem végzik el, így a diagnózis is pontatlan, emiatt akár krónikus, nem megfelelően kezelt asztmás betegek is bekerülhetnek a COPD-ben szenvedő betegek csoportjába.

Ma a gyógyszerválasztást az összes terápiás irányelv a spirometriás értékeken alapuló, súlyossági besoroláshoz kapcsolja. Fontos hangsúlyozni, hogy az erőltetett kilégzési másodperctérfogat ( $FEV_1$ ) önmagában kevésbé alkalmas annak a megfigyelésére, hogy a gyógyszeres kezelés miként befolyásolja a tüneteket. A „légzési középállás”, azaz a funkcionális reziduális térfogat (FRC), vagy a fizikai terhelés alatt a dinamikus hiperinfláció csökkenése egyaránt a dyspnoe enyhülését eredményezi anélkül, hogy a  $FEV_1$  jelentősen emelkedne. A spirogram árnyaltabb értékelésére vonatkozó utalások az ajánlás szövegében olvashatók.

A rövid hatású  $\beta_2$ -agonista, illetve az antikolinerg

aeroszolak ajánlott alkalmazása ma is a COPD teljes súlyossági spektrumára érvényes. Ugyanakkor az elhúzó hatású  $\beta_2$ -agonisták és az antikolinerg hörgőtágítók fontossága ma már egyértelművé vált a COPD II–IV. súlyossági csoportjában: hatásukra enyhülnek a klinikai tünetek, ritkulnak a bronchitises exacerbatiók, bizonyítottan javulnak a fizikai terhelhetőség, valamint az életminőséggel kapcsolatos jellemzők.

Az elhúzó hatású  $\beta_2$ -agonisták kombinációja inhalációs kortikoszteroidokkal még tovább csökkenti a bronchitises exacerbatiók gyakoriságát, ha összehasonlítjuk a két komponenssel külön-külön elérhető eredményeket (a két gyógyszercsoport hatása COPD-ben additív, szinergizmus nem mutatható ki).

Egyelőre nem ismerünk olyan gyógyszeres terápiát, amely a krónikus obstruktív légúti betegség kórfejlődését, a progresszív légúti funkcióromlást képes lenne megakadályozni. Ugyanakkor az akut bronchitises exacerbatiók gyakoriságának csökkenése – mint az utóbbi években egyre gyakrabban értékelt terápiás végpont – a kórfejlődést előnyösen befolyásolja. Egy bronchitises exacerbatio lezajlása után a légúti funkció általában nem tér vissza az akut állapotromlást megelőző szintre, így a gyulladással fellobbanások ritkulása lassítja a funkcióromlást. Az előbbi megfontolásból az akut exacerbatiók erélyes antibiotikum-kezelése, a krónikus obstruktív légúti betegség klinikai súlyossági fokozatának megfelelő antibiotikum-választás szintén új elem az ajánlásban.

A 2003. november 21–22-én, Budapesten megrendezett COPD-konszenzuskonferencia szervezője a Magyar Tüdőgyógyász Társaság volt.

Referátumot tartott: Ajkay Zoltán, Balikó Zoltán, Bálint Beatrix, Böszörményi Nagy György, Csekeő Attila, Csonotos Zoltán, Fónay Károly, Karlóczai Kristóf, Kovács Gábor, Komáromi Tamás, Magyar Pál, Márk Zsuzsa, Prugberger Emil, Simon László, Somfay Attila, Stauder Adrienne, Strausz János, Szilasi Mária, Vastag Endre, Várdi Visy Katalin.

Levelezési cím: dr. Böszörményi Nagy György, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, 1529 Budapest, Pihenő út 1. E-mail: bngy@koranyi.hu

A krónikus obstruktív tüdőbetegség a felnőtt lakosság 4–7%-át érinti a fejlett ipari világban. A betegség gyakorisága a nők körében valamivel kisebb, mint a férfiaknál; a prevalencia világszerte emelkedik. Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek, de a betegszám 400–500 000-re becsülhető (ez a tüdőgondozókban 2002-ben nyilvántartott 50 298 betegszám nyolc-tízszere). A hazai nyilvántartásban főként a súlyos, rendszeresen kórházi kezelést igénylő betegek szerepelnek, míg az enyhébb, a megelőző, illetve hörgőtágító terápia szempontjából igényesebb többség ismeretlen, azaz nem kezelt és gondozott beteg.

A krónikus obstruktív tüdőbetegség a halálokok rangsorában jelenleg világszerte a negyedik–hatodik helyen áll (az Egyesült Államokban a 45 évnél idősebbek csoportjában a negyedik vezető halálokok). 2020-ra a COPD várhatóan a harmadik leggyakoribb halálókká válik a világon. A vezető halálokok közül egyedül a krónikus obstruktív tüdőbetegség mortalitása nő, miközben például a cardiovascularis betegségek miatti halálozás a nyugati világban csökken vagy stagnál. Kezelése drága: körülbelül 2,5-szerese az asthma bronchiale terápiájának; ugyanakkor a jelenlegi gyógyszeres kezelési lehetőségek hatásfoka gyenge, így a megelőzés ebben a betegcsoportban különösen kiemelkedő fontosságú.

Az 1994-ben közzétett Lung Health Study (6000 beteg öt éven át tartó megfigyelése) (1) eredményei fordulópontot jelentettek a COPD szemléletében. Ennek következményeként a World Health Organisation (WHO) és a National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI-USA) szakértői 2001 áprilisában közzétették a krónikus obstruktív tüdőbetegség diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos irányelveiket (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) (2). Jóllehet a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium hasonló irányelvei már 2000-ben megjelentek (3), de számos lényeges ponton eltértek az említett nemzetközi ajánlástól. A GOLD új, 2003-ban közzétett szövege példaként szolgál a különböző, COPD-vel kapcsolatos diagnosztikus és terápiás protokollok szerkesztésénél (4).

Ez a diagnosztikus és terápiás ajánlás a 2003. november 21–22-én, Budapesten megrendezett COPD-konszenzuskonferencia állásfoglalásait tartalmazza; ez egyben a közeljövőben megjelenő, kollégiumi irányelvek alapját is képezi.

A diagnosztikus és terápiás ajánlások különböző erjű bizonyítékokon alapulnak, ezeket az állítás, illetve a javaslat végén zárójelben A, B, C, D betűkkel jelöltük.

A bizonyítékok forrásai a következők:

A: nagy esetszámú, randomizált és ellenőrzött vizsgálatok;

B: az előbbinél kisebb betegszámon alapuló, randomizált és ellenőrzött vizsgálatok (vagy metaanalízisen alapuló eredmények);

C: nem randomizált, nem ellenőrzött klinikai vizsgálatokon alapuló eredmények;

D: szakértő testület egyeztetett véleménye.

A bizonyítékok forrásai a GOLD 2003. évi kiadásában találhatóak (www.goldcopd.com).

## Definíció

A krónikus obstruktív légúti betegséget lassan és fokozatosan súlyosbodó, túlnyomóan irreverzibilis funkciózavar (emelkedő bronchialis áramlási ellenállás) jellemzi, amely hörgőtágítók vagy más kezelés hatására mérséklődhet. A bronchialis obstrukció a tüdőben, szövetkárosító gázok és részecskék inhalációjának hatására kialakuló, kóros gyulladáshoz vezető következménye.

A krónikus obstruktív bronchitis vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legkevesebb három hónapon át – nem szív- (például balkamra-elégelenség) vagy egyéb tüdőbetegség (tüdődaganat, hörgőtágulat stb.) következményeként – fennálló produktív köhögés.

Hiperszkekrécia, azaz éveken át fennálló produktív köhögés légúti funkciózavar nélkül is előfordulhat (egyszerű krónikus bronchitis). A nyákmirigy-hyperplasia ugyanis főként a centrális hörgők falában alakul ki, míg az obstrukció helye elsősorban a periférikus, úgynevezett kislégutak területe. Az egyszerű krónikus bronchitis nem kezelendő ugyan, de a későbbi bronchialis obstrukció kialakulása szempontjából magas kockázatú betegségeknek tartják (C).

Az emphysemát a terminális bronchiolustól distalisán elhelyezkedő légterek túltágulása, a bronchiolusok falának pusztulása (bullózus parenchymadegeneráció) jellemzi és mindez nem tüdőfibrosis kísérőjelensége (1. ábra).

Az asthma bronchiale – definíciójának megfelelően – reverzibilis légúti obstrukciót jelent és az asztmás gyulladás jellege is más, mint a bronchialis inflammatio krónikus obstruktív légúti betegségben (2. ábra). A COPD kialakulásában a gyulladás, szerkezeti átépülés elemei a következők:

– *krónikus bronchitis* (nyákos hiperszkekrécia), nyákmirigy- és kehelysejt-hyperplasia, CD8+ T-lymphocytá, neutrophil és CD68+ monocytá-macrophag sejt-dominanciával;

– *krónikus bronchiolitis* (kis- vagy perifériás légúti betegség), túlnyomóan CD8+ és pigmentált macrophaginfiltrációval, simaizom-hyperplasiával és a bronchiolusok támasztó környezetének (alveolaris kapcsolatok) pusztulásával;

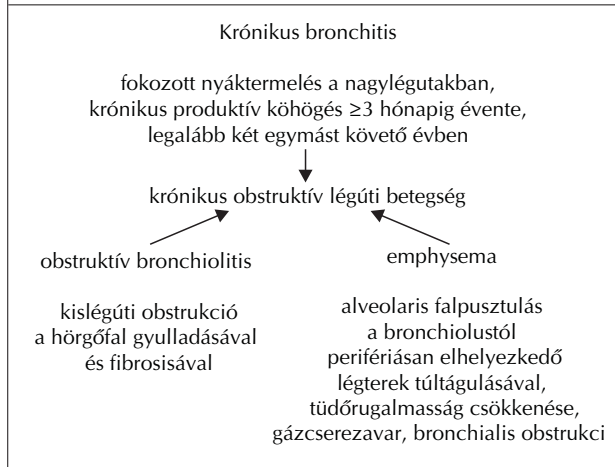
– *emphysemás* alveolaris gyulladás (T-lymphocyták, neutrophilek és macrophagok) magas elasztázkoncentrációval, kiterjedt szövetpusztulással, a terminális bronchiolushoz kapcsolódó perifériás légterek túltágulásával.

Olyan betegek esetében, akiknél a légúti funkciózavar megszüntethető, elvethető a krónikus obstruktív légúti betegség diagnózisa. Ugyanakkor a krónikus asztmás betegek egy részénél a légúti funkciózavar reverzibilitása – a krónikus obstruktív légúti betegséghez hasonlóan – csupán részleges.

A krónikus obstruktív bronchitis és az emphysema

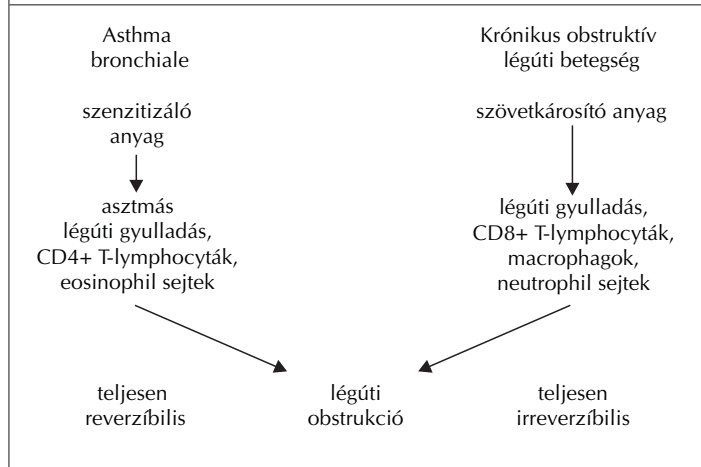
1. ÁBRA

A krónikus obstruktív légúti betegség bronchiolitis és emphysemás fenotípusai



2. ÁBRA

A légúti obstrukció kialakulásának útja asthma bronchiale és krónikus bronchitisben



körfejlődése eltérő ugyan, de általában egymáshoz társulnak és egy adott betegnél a bronchitis vagy emphysema elem dominanciája állapítható meg. Az obstruktív bronchitis és emphysema tünetegyüttes (COPD) időszakosan asztmás jellemzőket mutathat (vagy a COPD asthma bronchiale-hoz társulhat).

A dohányzás a legfontosabb kockázati tényező a krónikus obstruktív légúti betegség kialakulásában (A), ezért a dohányzás abbahagyása meghatározó jelentőségű a betegség összes súlyossági fokozatában (A). A genetikus predispozíció jelentőségét mutatja, hogy a dohányzók csupán 15–20%-ánál alakul ki fokozatosan súlyosbodó légúti obstrukció (COPD), ugyanakkor az e betegségben szenvedők 10–15%-a nem dohányzott soha.

## Klinikai vizsgálatok

### Kórelőzmény

Az anamnéziszfelvétel során rá kell kérdezni a dohányzás kezdetére, mértékére, az esetleges leszokási kísérletekre, a környezeti, munkahelyi kockázati tényezőkre, a köhögés gyakoriságára, jellegére, sípoló légzési hangra, az akut légúti betegségek gyakoriságára, természetére, a nehézlégzés súlyosságára. A mérsékelt fizikai terhelés közben fellépő légszomj, amely gyakran a COPD első tünete, már a légzési tartalék (például a FEV<sub>1</sub>) 40–50%-ának elvesztését jelentheti. Jelentős légúti funkciózavar anélkül, hogy a képet krónikus köhögés és köpetürítés kísérné, főként a COPD dominánsan emphysemás típusaiban alakulhat ki.

### Tünetek

Légúti obstrukció valószínűsíthető, ha hallgatózással sípoló légzési hang hallható vagy az erőltetett kilégzés hossza ≥6 s. A súlyos emphysemát a mellkas túltágulá-

sa (hordómellkas), alacsony rekeszállás, halk légzési és szívhangok, a belégzési segédizmok aktivitása, belégzés közben az alsó bordaközök behúzódnása, expiriumban az ajkak szűkítő hatású csücsörítése jellemzi. Ez az úgynevezett ajakfékes légzés, amivel a beteg auto-PEEP-hatást (pozitív kilégzési végnyomás, positive end-expiratory pressure – PEEP) próbál létrehozni.

### Mellkasröntgen

A röntgeneltérések a betegség késői stádiumában, csak súlyos emphysema esetén diagnosztikus értékűek, illetve a peribronchialis infiltrátumok, a tág pulmonalis vasculatura utalhat idült obstruktív bronchitisre. Nélkülözhetetlen azonban a mellkas-röntgenfelvétel más, krónikus, produktív köhögést okozó szív- és tüdőbetegség kizárása szempontjából.

## Légzésfunkciós és laboratóriumi vizsgálatok

### Spirometria

Spirometria végzése (hörgőtágító előtt és után) nélkülözhetetlen ahhoz, hogy a légúti obstrukció fennállását, súlyosságát és visszafordíthatóságának mértékét megállapítsuk. A légúti obstrukció korai felfedezésére korábban ajánlott kislégúti funkcionális jellemzők (dinamikus compliance, záródó térfogat stb.) mérése körülményes vagy az eredmények nagyfokú változékonysága nehezíti az értékelést. Kétségtelen, hogy az erőltetett kilégzési, áramlási sebesség-, térfogatregisztrátumon olyan kislégúti obstrukcióra utaló deformációk jelenhetnek meg, amelyek az áramlási sebességértékekben (például a FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC) ugyan nem tükröződnek, de szakértő tüdőgyógyász értékelni tud. A megfelelően hitelesített spirométerrel, gyakorlott vizsgáló által mért FEV<sub>1</sub> egyéntől függő variabilitása 4–5%,

így a legalább három éven át megfigyelt FEV<sub>1</sub>-csökkenés alapján a veszélyeztetett csoport elkülöníthető: a normális 25–30 ml/év helyett ilyenkor az évi térfogatvesztés meghaladja az 50 ml-t.

### Reziduális volumen, szén-monoxid-diffúzió

A diffúziós kapacitás mérése fontos módszer az emphysema korai diagnosztikájában, de Magyarországon csak ritkán alkalmazzák ezt az eljárást. Így a reziduális volumen (RV) és a szén-monoxid- (CO-) diffúzió (T<sub>LCO</sub>) meghatározása csak különleges körülmények fennállása esetén javasolt (például, ha a mellkasröntgenen nagy bullák láthatók a tüdőben, vagy ha a légúti obstrukció mértékével nem korreláló nehézlégzés jelentkezik).

### Vérgázanalízis

A betegség enyhe formáiban szükségtelen vérgázanalízist végezni, de a tartós oxigénterápia kezdeményezése csak a PaO<sub>2</sub>, illetve a PaCO<sub>2</sub> (az artériás vér parciális oxigén-, illetve szén-dioxid-nyomása) ismeretén alapulhat.

### Alfa<sub>1</sub>-antitripszin

A krónikus obstruktív légúti betegségben szenvedő betegek kevesebb mint 1%-ánál α<sub>1</sub>-antitripszin-hiány mutatható ki. A vizsgálat akkor indokolt, ha ötvenévesnél fiatalabb, nem dohányzó betegen COPD, panlobularis emphysema, terápiarezisztens asztma vagy egyéb okkal nem magyarázható májcirrhosis tünetei alakulnak ki (1. táblázat).

## A krónikus obstruktív légúti betegség súlyossága

A COPD diagnózisa, valamint aktuális súlyosságának és prognózisának megítélése is az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV<sub>1</sub>) mérésén alapul (2. táblázat). Egyértelműen súlyos csoport a COPD-n belül a FEV<sub>1</sub> < 1 liter alatti értékkel rendelkező, többnyire középkorú férfiak köre.

A légúti obstrukció reverzibilitásának vizsgálatát mutatjuk be a 3. táblázatban.

## Megelőzés

### Leszoktatás a dohányzásról

A dohányzás abbahagyása az egyetlen beavatkozás, amely fékezni képes a légúti funkcióvesztés ütemét COPD-ben (A), ezért az összes dohányzó betegnél

## 1. TÁBLÁZAT

*Ajánlott vizsgálatok krónikus obstruktív légúti betegségben*

Indikáció	Vizsgálat
COPD gyanúja	FEV <sub>1</sub> , FEV <sub>1</sub> /FVC, reverzibilitási próba β <sub>2</sub> -agonistával, mellkasröntgen, (T <sub>LCO</sub> /K <sub>CO</sub> )*
Mérsékelten súlyos és súlyos COPD	RV, TLC, T <sub>LCO</sub> , vérgázanalízis, EKG, szérumhemoglobin-szint
Perzisztáló purulens köpetürítés	köpettenyésztés, antibiotikum-érzékenység
Fiatalkori emphysema	α <sub>1</sub> -antitripszin meghatározása
Asthma bronchiale gyanúja	reverzibilitási próba, bronchialis reaktivitás-, csúcsáramlás-profilvizsgálat
Normoxia mellett cor pulmonale tünetei, EKG-jelei	alvás alatti légzésvizsgálat

\*A CO-ra vonatkozó transzferfaktor (T<sub>LCO</sub>) és transzferkoefficiens (K<sub>CO</sub>) az American Thoracic Society korábbi ajánlásaiban rutinvizsgálatként szerepelt, de a transzferfaktor (diffúziós kapacitás) mérése Magyarországon kiegészítő vizsgálat COPD: krónikus obstruktív légúti betegség, FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FVC: funkcionális vitálkapacitás, RV: reziduális volumen, TLC: totálkapacitás

meg kell kísérelni a dohányzás felfüggesztését. A 40 évnél idősebb, dohányzó, esetleg légúti tünetekről beszámoló betegek esetében ajánlott elvégezni a spirometriás vizsgálatot az alap- és az ambuláns szakellátásban. Jobb a dohányzásról leszoktató módszerek hatásfoka, ha azt a terhelési dyspnoe kialakulása előtt kezdik el. A légúti obstrukció korai felfedezésekor a beteg szembesül a kórkép késői következményeivel és ez a dohányzásról való lemondás igen erős motivációja. Amennyiben a beteg erre hajlandóságot mutat, akkor hatékony orvosi segítséget kell kapnia (tanácsadás, önszorgító, tájékoztató nyomtatványok, filmek, nikotinpótló rágógumi vagy tapasz stb.). Magyarországon a dohányzók 40%-a próbálná meg a dohányzás abbahagyását, ha megfelelő segítséget kapna (a leszoktatás 1994 óta regisztrált eredményessége hazánkban 30%). A nikotinmegvonási tünetek csökkentésére a legtöbb leszoktatóprogram vény nélkül kapható nikotinpótló készítményeket, valamint különböző antidepresszáns gyógyszereket (például bupropiont) ajánl (A).

Magyarországon az Országos Egészségfejlesztési Intézet irányításával több mint 100 intézményben, főként tüdőbeteg-gondozókban működik dohányzásról való leszoktatást segítő rendelés. A következő ingyenes telefonszámon tájékoztatják az érdeklődőket: (06-40) 200-493.

## 2. TÁBLÁZAT

A krónikus obstruktív tüdőbetegség súlyosság szerinti, hörgőtágító alkalmazása után mért, FEV<sub>1</sub>-értéken alapuló beosztása (GOLD 2003.)

Klinikai súlyosság	0. stádium	I. stádium, enyhe	II. stádium, közepesen súlyos	III. stádium, súlyos	IV. stádium, nagyon súlyos
Legfőbb jellemzők	krónikus tünetek, károsító tényezők jelenléte, normális légzésfunkciós paraméterek	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%, FEV <sub>1</sub> ≥ 80%, * tünetekkel vagy azok nélkül	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%, 50%* ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%*, * tünetekkel vagy azok nélkül	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%, 30%* ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%*, * tünetekkel vagy azok nélkül	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%, FEV <sub>1</sub> ≤ 30%* vagy a FEV <sub>1</sub> < 50%* + légzési elégtelenség vagy jobbszívfél-elégtelenség

\*A referenciaérték százaléka.

FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési másodperctérfogat

## 3. TÁBLÁZAT

A légúti obstrukció reverzibilitásának vizsgálata

Akut reverzibilitási vizsgálat (inhalált hörgőtágítóval)

Diagnosztikus cél: az asztmás betegek elkülönítése.

Prognosztikus cél: a postbronchodilatator FEV<sub>1</sub> megállapítása.

Az ajánlott hörgőtágító adagok: 400 µg β<sub>2</sub>-agonista vagy 80 µg rövid hatású antikolinerg hörgőtágító inhalációban (esetleg a két gyógyszer kombinációja), majd 30–45 perc múlva spirometriás mérés.

Reverzibilitásként a kiindulási értéket 12%-kal meghaladó, de legalább 200 ml-es FEV<sub>1</sub>-növekedés értékelhető.

Krónikus reverzibilitási vizsgálat (inhalációs glükokortikoszteroiddal)

A spirometriás értékeket másfél-három hónapon át tartó inhalációs glükokortikoszteroid kúra (800-1200 µg/nap) előtt és után kell meghatározni.

Pozitív reverzibilitási próba\* esetén, inhalációs szteroid tartós alkalmazása indokolt.

\*A reverzibilitás feltételei ugyanazok, mint a szimpatikomimetikumok esetében

FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési másodperctérfogat

## Pneumococcus-vakcináció

A nemzetközi ajánlások többsége COPD-betegségben öt-hat évenként javasolja a vakcinációt (B).

## Influenzavakcináció

Az influenza elleni vakcináció hatásosan védi ki a súlyos krónikus obstruktív légúti betegség exacerbatióinak szövődményeit, 50%-kal csökkenti az exacerbatio kialakulásának valószínűségét (A).

## Immunstimuláció

Az OM85-BV (Broncho-Vaxom) a leggyakoribb légúti kórokozók liofilizált kivonatának keveréke; immunmodulátor hatású, a macrophagokat aktiválja. Alkalmazása mellett ritkulnak a COPD exacerbatiói, súlyossága enyhül (B).

## Gyógyszeres kezelés

A krónikus obstruktív légúti betegség kezelésében alkalmazott broncholyticumokat és gyulladáscsökkentőket a 4. táblázatban soroljuk fel. Hangsúlyozni kell, hogy COPD-ben a gyógyszeres kezelés egyik formája sem képes megállítani a légúti funkció progresszív hanyatlását (A). Erre csak a dohányzás felfüggesztése ad lehetőséget. A gyógyszeres kezelés hatása tehát tüneti: a panaszokat enyhíti és a szövődmények kialakulásának valószínűségét csökkenti.

A COPD gyógyszeres kezelésének általános irányelvei a következők:

– A klinikai tünetek súlyosságához illeszkedő lépészetes kezelést kell alkalmazni (5. táblázat).

– A rendszeres, folyamatosan azonos gyógyszerhatást biztosító terápiát addig kell folytatni, amíg a mellékhatások vagy a betegség súlyosbodása szükségessé nem teszik a fenntartó kezelést megváltoztatását.

– A terápiára adott válasz betegenként igen eltérő lehet: ezt gondosan kell figyelni, és a gyógyszeradagokat szükség szerint módosítani kell.

4. TÁBLÁZAT

<i>A krónikus obstruktív tüdőbetegségben alkalmazott hörgőtágító és gyulladáscsökkentő gyógyszerek és adagjai</i>					
Gyógyszer	Adagoló belégző- eszközök és dózisosok ( $\mu$ g)	Inhalációs oldat (mg/ml)	Orális adagolás	Injekciós ampulla (mg)	Hatástartam (óra)
<i>Rövid hatású <math>\beta_2</math>-agonisták</i>					
Fenoterol	MDI:100-200	1	0,05%-os szirup		4–6
Salbutamol	MDI és DPI: 100, 200	5	5 mg-os tableta, 0,024%-os szirup	0,1 és 0,5	4–6
Terbutalin	DPI: 400, 500		2,5 és 5 mg-os tableta	0,2 és 0,25	4–6
<i>Hosszú hatású <math>\beta_2</math>-agonisták</i>					
Formoterol	MDI és DPI: 4,5–12				12
Salmeterol	MDI és DPI: 25–50				12
<i>Rövid hatású antikolinergikumok</i>					
Ipratropium bromid	MDI: 20	0,25–0,5			6–8
<i>Hosszú hatású antikolinergikum</i>					
Tiotropium	DPI: 18				24
<i>Rövid hatású <math>\beta_2</math>-agonista és antikolinergikum kombinációja</i>					
Fenoterol és ipratropium	MDI: 200/80	1,25/0,5			6–8
<i>Elhúzódó hatású xantinszármazékok</i>					
Aminophyllin			200 és 600 mg-os tableta	240 mg	max. 24 (ezen belül változó)
Teofillin			100 és 600 mg-os tableta		max. 24 (ezen belül változó)
<i>Inhalációs kortikoszteroidok</i>					
Beclomethason	MDI és DPI: 50–400	0,2–0,4			
Budesonid	DPI: 100, 200, 400	0,20, 0,25, 0,5			
Fluticason	MDI és DPI: 50–500				
Triamcinolon	MDI: 100	40		40	
<i>Hosszú hatású <math>\beta_2</math>-agonista és inhalációs kortikoszteroid kombinációja</i>					
Formoterol és budesonid	DPI: 4,5/80, 160, 9/320				
Salmeterol és fluticason	DPI: 50/100, 250, 500 MDI: 25/50, 125, 250				
<i>Szisztémás hatású kortikoszteroidok</i>					
Prednizon			5-60 mg-os tableta		
Metilprednizolon	10-2000 mg		4, 8, 16 mg-os tableta		
<i>MDI: metered dose inhaler (meghatározott dózist adagoló inhalátor), DPI: dry powder inhaler (szárazpor-inhalátor)</i>					

Antikolinerg és  $\beta_2$ -agonista hörgőtágítók

A rövid hatású  $\beta_2$ -agonisták a COPD minden megjelenési formájában és súlyossági stádiumában használhatók a tünetek enyhítésére szükség szerint vagy rendszeresen. Hörgőtágító hatásuk lassabban alakul ki, mint asztmás betegek esetében. Maximális hatásukat

15–30 perc alatt érik el, amely átlagosan négy-hat órán át tart (A).

A rövid hatású antikolinerg hörgőtágítók, a  $\beta$ -szimpatomimetikumokhoz hasonlóan, a COPD bármely súlyossági fokozatában alkalmazhatók. Hatástartamuk hosszabb, mint a rövid hatású  $\beta_2$ -agonistáké: átlagosan hat-nyolc óra (A). Az antikolinerg hörgőtágító kú-

5. TÁBLÁZAT

*Az obstruktív légúti betegség különböző súlyossági fokozataiban alkalmazható fenntartó kezelés*

I. enyhe	II. közepesúlyos	III. súlyos	IV. nagyon súlyos
igazolható légúti obstrukció (FEV <sub>1</sub> /FVC < 70%)			
FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	50% ≤ FEV <sub>1</sub> < 80%	30% ≤ FEV <sub>1</sub> < 50%	FEV <sub>1</sub> < 30%, vagy krónikus légzési vagy jobbszívfél-elégtelenség
A rizikótényezők kerülése, influenza elleni vakcináció.			
Rövid hatású antikolinergikum, illetve β <sub>2</sub> -agonista szükség szerint.			
Egy vagy több elhúzódo hatású hörgőtágító adása, légzésrehabilitáció.			
Inhalációs glükokortikoidok (a megelőző évben ≥ három exacerbatio).			
Tartós oxigénkezelés krónikus légzési elégtelenség esetén.			
Esetleg sebészi kezelés.			
FEV <sub>1</sub> : erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FVC: funkcionális vitálkapacitás			

raszerű alkalmazása akkor ajánlott, ha a FEV<sub>1</sub> nem éri el a referenciaérték 60%-át, még akkor is, ha a beteg panaszmentes (B). Ilyen mértékű légúti funkciócsökkenés ugyanis általában nehézlégzést okoz, de a betegek egy része fokozatosan alkalmazkodik az obstrukcióhoz: panaszt nem eredményező terhelési módokat választ vagy természetesnek veszi a légszomjat a fizikai erőfeszítés adott szintjén. A hörgőtágító kúra elindítását tehát ne a beteg panasa, hanem az obstrukció objektív súlyossága vezesse. Ezzel ellentétben a gyógyszerhatás lemerése nem alapulhat kizárólag a FEV<sub>1</sub> vagy az FVC változásán: az erőltetett kilégzés alatt kialakuló hörgőkollapszus miatt az inspiratorikus kapacitás (IC) vagy vitálkapacitás (IVC) a FEV<sub>1</sub>-nél érzékenyebben jelzi a légúti funkciójavulást. Úgyanígy a beteg panaszainak csökkenése, a fizikai terhelhetőség fokozódása általában fontosabb adat COPD-ben, mint a spirometria eredménye. Az utóbbi változások különböző, Magyarországon ritkán használt módszerekkel objektivizálhatók: betegnaplók, életminőség-kérdőívek, hatperces séta stb.

Az ipratropium és a rövid hatású β<sub>2</sub>-agonista aeroszolok a szokásos adagban egyenértékű hörgőtágítók (A). Egyes vizsgálatok szerint az ipratropium csúcshatása és hatástartama COPD-ben meghaladja a β<sub>2</sub>-szimpatomimetikumokét (B).

A krónikus obstruktív légúti betegség II. súlyossági fokától kezdve az elhúzódo β<sub>2</sub>-agonisták rendszeres használata javasolt (A). Hatékonyabb és kényelmesebb a használatuk, mint a rövid hatásúaké (A).

Az elhúzódo hatású antikolinerg tiotropium hörgőtágító hatástartama több mint 24 óra és placebóval, valamint ipratropiummal összehasonlítva, szignifikánsan csökkenti a COPD akut exacerbatióinak gyakoriságát (A).

A 5. táblázatban a II-IV. súlyossági fokozatnál olvasható ajánlás – egy vagy több elhúzódo hatású hörgőtágító adása – tehát β<sub>2</sub>-szimpatomimetikum vagy antikolinerg szer alkalmazását jelenti (kombinációjukkal tapasztalatok egyelőre nincsenek).

Xantinszármazékok

A teofillin közepes hörgőtágító hatása mellett javítja a mucociliaris clearance-t, csökkenti a légúti gyulladást, a bronchialis hiperreaktivitást és a nehézlégzést, javítja a légzőizmok kontraktilitását, a jobb és bal kamra ejekciós frakcióját, a fizikai terhelhetőséget, valamint csökkenti a pulmonalis artériás nyomást (B). A xantinszármazékok analeptikus hatása miatt a PaO<sub>2</sub> általában emelkedik és a PaCO<sub>2</sub> csökken, de gyakran jelentkezhetnek alvászavarok és gyomorpanaszok. A teofillin metabolizmusa betegenként igen eltérő lehet, farmakokinetikája nem lineáris, ezért a dózis pontos megválasztásához meg kell határozni a teofillin szérum-szintjét.

Elnyújtott hatású xantinkészítményeket nem ajánlott monoterápiában alkalmazni, de ha β<sub>2</sub>-agonista és antikolinerg hörgőtágító aeroszolokkal kombináljuk, 8–12 µg/ml szérum-szint mellett, hatásos gyógyszerek és mellékhatásaik ritkán jelentkeznek.

Kortikoszteroidok

Az orális glükokortikoszteroidokat régóta alkalmazzák az akut exacerbatio kezelésében. Megkísérelték inhalációs szteroid alkalmazását a COPD olyan változataiban is, ahol a betegség asztmás karaktere szembetűnő (ez utóbbi csoport a COPD-betegek legfeljebb 10-15%-a, és sok szerző ezt a betegcsoportot az asztmások közé sorolja).

Az inhalációs glükokortikoszteroidokkal végzett, kúraszerű kezelés csak a krónikus obstruktív légúti betegség olyan eseteiben javasolt, ahol a tünetek enyhülése mellett a légúti funkció javulása is bizonyítható, vagy a betegség súlyos (FEV<sub>1</sub> < 50%), és a gyakori exacerbatiók miatt antibiotikumokat és orális kortikoszteroidokat kell alkalmazni (A).

6. TÁBLÁZAT

*Ajánlás a krónikus obstruktív légúti betegség akut exacerbatióinak antibiotikus kezelésére*

A COPD stádiumai	Kórokozók	Antibiotikum
I. stádium: enyhe FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> > 80%	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (igen ritkán penicillin/makrolidrezisztencia)	aminopenicillin/klavulánsav ampicillin/sulbactam II., III. generációs cefalosporinok makrolid
II. stádium: közepesen súlyos FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% 50% < FEV <sub>1</sub> < 80%	ugyanaz (ritkán penicillin/makrolidrezisztencia)	ugyanaz *
III. stádium: súlyos FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% 30% < FEV <sub>1</sub> < 50%	ugyanaz + penicillin- és makrolidrezisztens pneumococcusok	ugyanaz vagy respirációs kinolon
IV. stádium: nagyon súlyos FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> < 30% vagy légzési elégtelenség	ugyanaz + Gram-negatív bélbaktériumok	respirációs kinolon ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -infekció esetén ciprofloxacín!)

\* A COPD II. súlyossági fokozatában is respirációs kinolon ajánlott, ha az exacerbatio tünetei vagy a társbetegségek különösen súlyosak, illetve az elsőként választott antibiotikum hatástalan  
COPD: krónikus obstruktív légúti betegség, FEV<sub>1</sub>: erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC: funkcionális vitálkapacitás

Randomizált, ellenőrzött klinikai vizsgálatok alapján az elhúzódo hatású β<sub>2</sub>-szimpatomimetikum és az inhalációs glükokortikoszteroid kombinációja hatásosabb volt, mint a gyógyszerkombináció összetevőinek hatása külön-külön (A).

Mukolitikumok

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

– A dohányzás abbahagyása a hiperszkekráció csökkentésének leghatékonyabb módszere.

– Az antikolinerg hatású és β-agonista hörgőtágítók, valamint a xantinkészítmények is jelentősen javítják a tüdő öntisztulását.

– Az N-acetil-cisztein, karbocisztein, bromhexol, ambroxol in vitro csökkentik a nyák viszkozitását, de klinikai hatásukat nem támasztják alá egyértelmű bizonyítékok. Ugyanakkor az N-acetil-cisztein erős anti-oxidánsként ritkítja a krónikus obstruktív légúti betegség akut exacerbatióinak jelentkezését és mérsékli a lefolyás súlyosságát is (D).

– A DNS-t bontó enzim (alfadornáz) hatása COPD-ben bizonytalan, miközben cisztás fibrosisban alkalmazása bizonyítottan előnyös.

Az akut exacerbatio kezelése

A krónikus obstruktív légúti betegség akut exacerbatiójáról akkor beszélünk, ha a beteg állapotának elhúzódo, legalább két napja tartó rosszabbodását észleljük, ha

Asthma bronchialeban vagy az asthma bronchialenak megfelelő reverzibilis légúti obstrukciót mutató légúti betegségben (COPD) szenvedő betegeknek a pulmonológus, gyermekpulmonológus szakorvos javaslatára – a javaslat keltétől számított hat hónapon át – a kezelőorvos az alábbi gyógyszereket írhatja fel:

- Aldecin aeroszol
  - Atrovent aeroszol
  - Berodual aeroszol
  - Berodual N inhalációs aeroszol
  - Foradil inhalációs kapszula
  - Oxis Turbuhaler 4,5 µg/adag belégzőpor
  - Salbutamol szirup
  - Salbutamol-GW inhalációs aeroszol
  - Serevent 25 µg/adag inhalációs aeroszol
  - Serevent Rotadisks 50 µg/adag por inhalációhoz
  - Ventolin Evohaler inhalációs aeroszol
  - Ventolin inhalációs aeroszol
- (Egészségügyi Közlöny LIV. évfolyam, 2. szám, 542. oldal, 2004. január 15.)

az állapotromlás hirtelen kezdődik, meghaladja a panaszok napi ingadozását, és az alapbetegség fenntartó kezelésének megváltoztatását teszi szükségessé.

Változatlanul érvényesek az úgynevezett Winnipeg-kritériumok (fokozott dyspnoe, a köpet mennyiségének fokozódása), ezek alapján az akut exacerbatio súlyossági csoportokba sorolható.

A krónikus bronchitis akut exacerbatióinak oka összetett: vírusinfekció vagy a légszennyezés fokozódása súlyosbíthatja a krónikus légúti gyulladást és így megkönnyíti – a felső és alsó légúti bakteriális kolonizációból származó – másodlagos bakteriális infekciók kialakulását.

Az akut exacerbatiók körülbelül 80%-át ma infekciós eredetűnek tartják. Fontos hangsúlyozni, hogy az esetek legalább 20-25%-a nem purulens, hanem úgynevezett mukoid exacerbatio, amelyeket nem infekció okoz.

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

A COPD akut exacerbatiói idején a mély légúti váladékmintákból kitenyészthető kórokozók a gyakoriság sorrendjében: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* és *Moraxella catarrhalis*. Az akut exacerbatiók enyhe eseteinek jó a spontán gyógyhajlama.

## Antibiotikumok

Antibiotikus kezelés csak akkor indokolt, ha a következő négy tünet közül legalább kettő fennáll (B):

- fokozódó mennyiségű, purulens köpetürítés;
- a tüdőfunkció romlása, a légzési panaszok súlyosbodása;
- láz;
- leukocytosis.

Az antibiotikum-választás a klinikai állapot súlyosságától függ (6. táblázat). A III-IV. súlyossági csoportban – ahol a légzési tartalék kicsi és kórokozóként penicillin- és makrolidrezisztens pneumococcusokkal, valamint Gram-negatív bélbaktériumokkal kell számolni – a megfelelő antibiotikum kiválasztása életmentő lehet.

## Hörgtágítók

A fenntartó kezelés módosítása akkor szükséges, ha az obstrukció fokozódik. A rövid hatású  $\beta_2$ -agonistát tartalmazó aeroszorból a legnagyobb ajánlható adag 3-400  $\mu\text{g}$  egy-két óránként, amíg a panaszok nem enyhülnek (A). A mellékhatások (tremor, tachycardia, szívritmuszavarok) fokozódnak a dózis emelésével. Ugyanígy a  $\beta$ -szimpatomimetikum adagját óvatosan titrálni kell, ha a beteg koronariabetegségben, balkamra-elégtelenségben szenved vagy tudomásunk van korábbi arrythmiás epizódokról.

Az ipratropium bromid hatása a COPD exacerbatióiban hasonló a rövid hatástartamú  $\beta$ -szimpatomimetikumokéhoz, kombinációjuk ajánlott a COPD akut exacerbatióiban is (A). Ipratropium bromid monoterápiaként csak akkor ajánlható, ha a  $\beta_2$ -agonista aeroszol hatása gyenge vagy a beteg nem tolerál nagy adagokat az utóbbi gyógyszerből (B).

## 7. TÁBLÁZAT

*Indikációk az obstruktív légúti betegség akut exacerbatiójának kórházi kezelésére*

- A krónikus obstruktív légúti betegség akut exacerbatiója esetén a beteget akkor kell kórházban kezelni, ha:
- a tünetek rohamosan súlyosbodnak, például hirtelen fokozódik a nyugalmi dyspnoe;
  - a tüdőbetegség előrehaladott stádiumban van;
  - új, fenyegető tünetek – cyanosis, perifériás oedema – lépnek fel;
  - terápiarezisztencia kialakulását észleljük;
  - súlyos társbetegségek állnak fenn;
  - akut szívritmuszavarok jelentkeznek;
  - bizonytalan a diagnózis;
  - a beteg idősebb 65 évesnél;
  - az otthoni ápolás, felügyelet nem megoldható.

## Glükokortikoszteroidok

A szisztémás hatású glükokortikoszteroidok a COPD akut exacerbatióinak kezelésében hatásosak: meggyorsítják a gyógyulást és a légúti funkció visszatérését a kiindulási értékre (A).

Az emelt dózisú hörgtágító kezelést kortikoszteroiddal kiegészíteni akkor kell, ha a mért FEV<sub>1</sub>-érték alacsonyabb a referenciaérték 50%-ánál.

Az ajánlott napi szteroidmennyiség 40 mg metilprednizolon 10 napon át (D).

A krónikus obstruktív légúti betegség exacerbatióinak súlyos eseteiben akkor indokolt a kórházi kezelés, ha az alábbi tünetek jelentkeznek: a beteg zavart, aluszékony, nyugalomban légszomja van, légzésszáma >25/perc, pulzusszáma >110/perc, mélyülő cianózisa van, használja az inspiratorikus segédizmokat. A tudatzavar önmagában is, míg a többi tünetből kettő megléte indokolja a kórházi beutalást. Ugyanígy kórházi beutalás ajánlott akkor, ha a COPD exacerbatiójának súlyossága az előbbinél enyhébb ugyan, de a beteg otthoni ápolása, felügyelete megoldhatatlan (7. táblázat).

## Folyamatos oxigénkezelés

A tartós otthoni oxigénkezelés súlyos, előrehaladott COPD okozta hypoxia esetén átlagosan hat-hét évvel nyújtja meg az élettartamot (A).

Ha a beteg optimális gyógyszeres kezelés mellett klinikailag egyensúlyi állapotban van, de a PaO<sub>2</sub>- és SaO<sub>2</sub>-értéke (az artériás vér oxigéntelítettsége, szaturációja) szükségessé teszi, intézeti megfigyelést követően, javasolhatjuk a tartós otthoni oxigénkezelést. Abban az esetben indokolt a beállítása, ha a PaO<sub>2</sub> 7,3 kPa-nál (55 Hgmm-nél) vagy a nyugalmi SaO<sub>2</sub> 88%-nál alacsonyabb. Az otthoni oxigénkezelés javallatát nem elég egy mérés eredményére alapozni, hanem legalább két-három hetes időkülönbséggel végzett vizsgálat eredmé-

nyeit kell figyelembe venni. Jóllehet a pulzusoximetria alkalmas arra, hogy a hypoxaemiát kizárjuk, a tartós oxigénterápia csak a nyugalmi  $\text{PaO}_2$  mérésén alapulhat, miután a beteg 30 percen át, nyugalomban, szobalevegőt lélegzett. A pulzusoximetria később segíthet az oxigénadagolás korrekciójában. Ha dekompenzált állapotban, azaz hibásan kezdeményeztük az oxigénpótlást, az otthoni oxigénterápia néhány hét után a betegeknek akár a felénél feleslegessé válhat.

A dohányzás folytatása az otthoni oxigénkezelés mellett nagy kockázatot jelent, így a terápia előnyei általában nem érvényesülnek. Ha a beteg folytatja a dohányzást, a karboxihemoglobin-szint emelkedett marad.

Ha magasabb  $\text{PaO}_2$ -értéket mérünk ugyan (7,3–8,0 kPa vagy 55–60 Hgmm között), de ennek ellenére a pulmonalis hipertónia dekompenzációjára utaló tüneteket észlelünk, mérlegelni kell a tartós otthoni oxigénkezelés lehetőségét. Ilyenkor a kép háttérben obstruktív alvási apnoe szindróma kiváltotta éjszakai deszaturációk gyanúja is fel kell, hogy merüljön. Az éjszakai pulzusoximetriás mérés általában elegendő ahhoz, hogy kimutassuk az alvás alatti artériás, oxigén-deszaturációs epizódokat (bizonytalan esetben poliszomnográfias vizsgálat is szükségessé válhat).

Az általában orrszondán keresztül adagolt –  $\text{O}_2$ -palackból percenként körülbelül 1–3 l, oxigénkoncentrátorból 2–4 l – oxigénterápiát naponta legalább 15 órán át kell folytatni, hogy érvényesüljenek a klinikai tünetekre, túlélésre kifejtett előnyös hatások (A).

Oxigénpótlás mellett a vérgáznyomásokat gondosan ellenőrizni kell: a rotamétert úgy kell beállítani, hogy a  $\text{PaO}_2$  8 kPa (60–65 Hgmm), a  $\text{SaO}_2$  90% fölé emelkedjen anélkül, hogy a  $\text{PaCO}_2$  növekedése meghaladná a 2,0 kPa-t (15 Hgmm-t).

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

A legolcsóbb oxigénforrás az  $\text{O}_2$ -koncentrátor, ehhez a betegek a megyei, illetve fővárosi pulmonológus szakfőorvosok engedélyével juthatnak hozzá. Az oxigénpalackok bérlete olcsó ugyan és a gyors palackcsere Budapesten és a nagyobb vidéki városokban

is megoldott, de még a nagyméretű (3 m<sup>3</sup>-es) palack is – napi 15 órán át tartó oxigénadagolás mellett – két-három nap alatt kiürül, így sokkal drágább a koncentrátornál. A cseppfolyós oxigénellátó rendszerek lehetővé teszik a beteg lakáson kívüli mozgását és rehabilitációját.

## Légzésrehabilitáció

A pulmonológiai rehabilitáció komplex folyamatában (állapotfelmérés, gyógyszeres kezelés, légzőtorna, expektorációs és inhalációs technikák, mellkasi fizioterápia, terhelési tréning, diétás tanácsadás, pszichoszociális támogatás, betegoktatás) a rendszeres dinamikus tréning csak az egyik komponens, de hatásosságát illetően az újabb bizonyítékok egyértelműek (A). Az edzésprogram megtervezésének és a cardialis kockázat pontos felmérésének előfeltétele, hogy először cardio-pulmonalis terheléses vizsgálat történjen. Ez után a kondicionáló tréning, ellenőrzött feltételek mellett, akár egy tüdőgyógyászati járóbeteg-rendelésen is folyhat. Már hat-nyolc hetes, hetente három-öt alkalommal végzett, 30–45 perces kerékpár-ergométeres vagy járószalagtréning jelentősen javíthatja a fizikai terhelhetőséget anélkül, hogy a nyugalmi légzésfunkciós értékek változnának (A).

## Sebészi kezelés

Gondosan válogatott esetekben a bullectomia és az úgynevezett volumenredukciós műtétek javíthatják a tüdőfunkciós mutatókat, a fizikai terhelhetőséget és a túlélést, csökkenthetik a dyspnoét. Azoknak a betegeknek jók a műtéti gyógyeredményei, akiknél az emphysema nem homogénezen érinti az egész tüdőt, hanem főként a felső tüdőlebenyekre lokalizálódik, és akiknél a preoperatív rehabilitációs kúra hatása korlátozott volt.

A tüdőtranszplantáció korai funkcionális következményei szintén jók, de bizonytalan a túlélést befolyásoló hatása.

## IRODALOM

1. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
2. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
3. A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása. *Medicina Thoracalis* 2000;53:1-11.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2003. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute kiadványa, 2003.