

A krónikus obstruktív tüdőbetegség és az asthma bronchiale együttes légúti manifesztációja

¹Dr. Varga János Tamás, ²Dr. Szilasi Mária

¹Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

²Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika

A krónikus obstruktív tüdőbetegség és az asthma bronchiale elkülönítése sokszor nehézséget jelent. A két betegség gyulladós háttere alapvetően különbözik, azonban a fenotípusok sokfélesége jelentős (5–40%) átfedéseket mutathat, és emiatt együttes megjelenésről kell beszélnünk. A betegek életminőségét alapvetően befolyásolja a farmakoterápiájuk. A két kórkép együttes megjelenése esetén nem követünk el hibát, ha ezeket a betegeket asztmáznak tekintjük, és elsődlegesen – általános gyulladáscsökkentő hatásként – inhalatív kortikoszteroid használatára alapozzuk kezelésüket, amit antimuszkarinerg vagy béta-agonista hörgőtágítóval egészítünk ki. A megfelelő terápiaválasztás segítséget jelent e betegcsoport életminőségének javításában és egyúttal a gyakori és súlyos exacerbációk kivédésében is.

Bevezetés

A klinikai tünetek alapján sok esetben nehezen különíthető el a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és az asthma bronchiale¹. A kórelőzményben szereplő jelentős dohányos anamnézis támpontot adhat a COPD diagnózisához, azonban nem feledkezhetünk meg arról sem, hogy az asztmás beteg is dohányozhat^{1,2}. A klinikumból kiemelendő, hogy az asztmás betegek nagy részénél hajnali és terhelésre jelentkező, sípolással együttjáró nehézlégzéses paroxizmusok jelentkezhetnek, a COPD-s beteg dyspnoeja pedig általában progresszív, kezdetben terhelésre jelentkezik¹. Az obstruktív légzészavar mellett a szénanátha megléte az allergiás asthma bronchiale diagnózisát támogatja, azonban COPD mellett is előfordulhat allergiás rhinitis³. Asthma bronchiale és COPD együttes fennállása esetén az asztmához nagyon hasonló klinikumot láthatunk¹. A légzésfunkciós értékek alapvetően meghatározóak. Az asztmára csaknem bizonyító értékű – a jellegzetes klinikum mellett – az obstrukció után normalizálódó lég-

zésfunkció³. A COPD-re az irreverzibilis vagy csak részben reverzibilis légúti obstrukció jellemző².

Definíciók

Nézzük meg, hogy a nemzetközi ajánlások hogyan fogalmazzák az asztmáról és a COPD-ről külön-külön és együttesen.

A 2011-es GINA definíciója szerint az asztma a légutak krónikus gyulladós betegsége, amelynek kialakulásában számos gyulladós sejt és sejtalkotó játszik szerepet⁴. A gyulladás légúti hiperreaktivitással jár, melynek következtében visszatérő sípoló légzéssel, nehézlégzéssel, mellkasi feszüléssel és köhögéssel járó epizódok alakulnak ki⁴. A tünetek leginkább éjszaka vagy kora reggel jelentkeznek, terhelésre súlyosbodnak és kiterjedt, de változó mértékű légúti obstrukcióval kapcsolatosak, ami spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására gyakran reverzibilis⁴.

A 2011-es GOLD definíció a COPD-t egy megelőzhető és kezelhető kórállapotnak jelöli, ami számos extrapulmonális manifesztációval

társulhat, melyek tovább súlyosbíthatják a betegséget⁵. A kórképet nem teljesen reverzibilis légúti áramláskorlátozottság jellemzi⁵. A funkciózavar általában progresszív és a tüdő kóros gyulladással kapcsolatos, amit különböző káros anyagok (partikulumok és gázok) belélegzése okoz. Az exacerbációk és komorbiditások egyénileg fokozhatják a betegség súlyosságát⁵.

A légutakat tekintve az asztma és a COPD együttes megjelenéséről két ellentétes hipotézis létezik. A *holland hipotézis* lényege, hogy az asztma, a krónikus bronchitis és az emphysema egy közös genetikai betegség különböző megnyilvánulási formái, melynek patogenezisében a légúti hiperreaktivitás játsza a főszerepet¹. A *brit hipotézis* lényege, hogy a krónikus bronchitis, az emphysema és az asthma bronchiale három különböző betegség, három különböző klinikai megjelenéssel, három különböző okkal és három különböző prognózissal. A két betegség elkülönítésében a reverzibilitás segítséget jelenthet, támaszt adhat².

A nemzetközi ajánlások ugyanakkor az asthma bronchiale és a COPD egymás melletti megjelenését is értelmezik. A GINA 2011 szerint káros anyagok (elsősorban dohányfüst) expozíciójának kitett asztmások körében kialakulhat az asztmára és COPD-re jellemző gyulladás keveréke. Jóllehet az asztmát a COPD-től általában el lehet különíteni, ugyanakkor egyes asztmásoknál irreverzibilis légúti obstrukció tünetei alakulnak ki, és ilyen esetekben a *két betegség elkülönítése nehéz lehet*⁴.

A GOLD 2011 szerint a krónikus asztma egyes eseteiben a COPD-től való elkülönítés nem lehetséges a jelenleg rendelkezésre álló képző és légzésfunkciós vizsgálati módszerek eredményei alapján. Így feltételezhető, hogy ebben a betegcsoportban a COPD és az asztma *egymás társbetegségei*⁵.

Definícióként elmondható, hogy a COPD és az asthma bronchiale együttes megjelenése esetén klinikailag variábilis és nem teljesen reverzibilis légúti obstrukció jellemző⁶.

Légúti obstruktív kórképek

Az obstruktív légzészavarok közé a következő alcsoportok tartoznak: krónikus bronchitis; emphysema; COPD; reverzibilis krónikus bron-

chitis; asztma; variábilis légúti obstrukciót, asztmatikus tünettant mutató COPD; nem reverzibilis, atópiás emphysema^{7,8}. Az asztma is külön klinikai entitásokra osztható, a legújabb adatok alapján a Th2 sejtválasz mellett egy non-Th2 patofiziológiai út is lejátszódhat⁹.

Epidemiológiai adatok

Kaliforniai epidemiológiai adatokat figyelembe véve az obstruktív csoportba tartozó betegek 15,8%-ánál COPD és asthma bronchiale együttesen áll fenn¹⁰. Európai adatok kapcsán 15–30%-os átfedéstről is beszélnek. A kaliforniai adatbázisban a súlyos asztmás csoportban a betegek 24%-ánál állt fenn a COPD és az asthma bronchiale együttesen¹¹. További epidemiológiai adatok szerint a COPD és az asztma együttes megjelenése esetén a betegek 42,7%-a gyakran exacerbálódik, és közülük 32,8%-nak súlyos az exacerbációja¹².

Légúti reverzibilitás

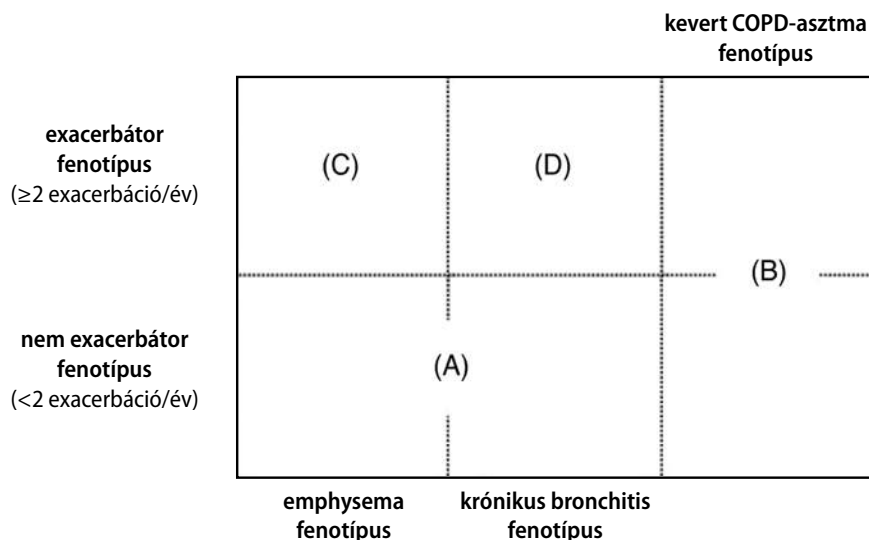
Reverzibilis a légúti obstrukció, amennyiben a kiindulási FEV₁ értéket 12%-kal meghaladó, és legalább 200 ml-es FEV₁ növekedés alakul ki gyors hatású hörgőtágító alkalmazását követően^{4,5}. A jelentős reverzibilitás vagy a légzésfunkció normalizálódása asthma bronchiale mellett szól⁴. COPD és asthma bronchiale együttes megjelenése esetén a légzésfunkciós értékekre jellemző az akut és jelentős glükokortikoid reverzibilitás és a köpet eozinofília¹³.

Légúti rezisztencia

Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint a légúti rezisztencia növekedésében a patofiziológiai folyamatok szabályozása révén a gyulladással válaszreakcióban szereplő IL-6 szerepet játszik¹⁴. A szöveti átalakulást (remodelling) jelzi a légúti rezisztencia megnövekedése, COPD-ben alapjában véve is magas értéke, amely áramláskorlátozottsághoz vezet². A két betegségben a légúti rezisztencia jelentős különbséget mutat⁷. Asztmában – COPD-vel összehasonlítva stabil állapotban és exacerbáció során is – alacsonyabb légúti rezisztenciát lehet mérni⁷.

Mellkasi hiperinfláció

Az anatómiai jellemzők, az alveolusfalak szétesése, a légcsapdaképződés és a kilégzési áram-



1. ábra: Spanyol ajánlás a COPD klinikai fenotípusaira (módosítva Miravitlles M, et al. *Arch Bronconeumol* 2012; 48[7]: 247-257. nyomán)

láskorlátozottság miatt COPD-ben a krónikus statikus és dinamikus hiperinfláció kialakulásának sokkal nagyobb az esélye². Asztma esetén a hiperinfláció akutan megjelenhet, de ez lényegesen kisebb mértékű, és az asztmás roham megszűnése után jelentősen csökken⁴.

Köpet eozinofília

A külföldi közleményekben sok esetben az eozinofil sejtszám meghatározásáról olvashatunk, azonban meg kell említenünk, hogy hazánkban az eozinofil sejtszám meghatározása csak nagyon limitáltan elérhető, így a napi rutinban nem szerepel. Mindkét betegség diagnosztizálása során így elsősorban a klinikai képre és a légzésfunkciós eredményekre kell hagyatkoznunk².

1. táblázat: Spanyol ajánlás a COPD klinikai fenotípusainak gyógyszeres kezelésére (módosítva Miravitlles M, et al. *Arch Bronconeumol* 2012; 48[7]: 247-257. nyomán)

Fenotípusok	Súlyossági stádium			
	I	II	III	IV
A nem exacerbátor emphysemával vagy krónikus bronchitisszel	LAMA vagy LABA SABA vagy SAMA	LAMA vagy LABA LAMA+LABA	LAMA+LABA	LAMA+LABA+teofillin
B kevert COPD-asztma	LABA+ICS	LABA+ICS	LAMA+LABA+ICS	LAMA+LABA+ICS (köpet esetén teofillin vagy PDE4 gátló)
C exacerbátor emphysemával	LAMA vagy LABA	(LABA vagy LAMA)+ICS LAMA+LABA LAMA vagy LABA	LAMA+LABA+ICS	LAMA+LABA+ICS (teofillin hozzáadása mérlegelendő)
D exacerbátor krónikus bronchitisszel	LAMA vagy LABA	(LAMA vagy LABA)+ (ICS vagy PDE4 gátló) LAMA+LABA LAMA vagy LABA	LAMA+LABA+ (ICS vagy PDE4 gátló) (LAMA vagy LABA)+ teofillin+PD4 gátló (karbocisztein adása mérlegelendő)	LAMA+LABA+(ICS vagy PDE4 gátló) LAMA+LABA+ICS+PDE4 gátló (karbocisztein±teofillin±antibiotikum adása mérlegelendő)

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonistá; LABA: hosszú hatású béta-agonista
SAMA: rövid hatású muszkarinerg antagonistá; SABA: rövid hatású béta-agonista; ICS: inhalatív kortikoszteroid; PDE4: foszfodiészteráz-4 enzim



Gyulladásos sejtek a légutakban

Asthma bronchiale esetén a gyulladás a kis- és a nagylégutakat egyaránt érinti. A kis- (átmérő < 2 mm) és a nagylégutakban (átmérő > 2 mm) a T-sejtek és a hízósejtek száma, valamint a fő bázikus proteinek szintje jelentősen nem tér el, ugyanakkor az aktivált eozinofil sejtek száma a kislégutakban lényegesen magasabb¹⁵⁻¹⁹.

COPD-ben főként neutrofil gyulladás zajlik, az elsődleges elváltozás a bronchiolus terminalis obstrukciója, teljes elzáródása¹⁵.

A disztális légutakra irányuló kezelés asztma és COPD esetén egyaránt kedvező hatású lehet¹⁵⁻¹⁹. A megfelelő tüdődepozíció a kislégutakban hozhatja meg a várt terápiás hatást¹⁵.

2. táblázat: A COPD, az asztma és a két betegség együttes megjelenésének demográfiai jellemzői és társbetegségei (módosítva Louie S, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6[2]: 197-219. nyomán)

asztma (súlyos)	asztma és COPD együtt	COPD
>40 év	>40 év; 50–65 év	>65 év
nő>férfi	jelenleg is dohányos vagy már nem dohányzik	jelenleg is dohányos vagy már nem dohányzik
nemdohányzó vagy <5 csomagév dohányzás	>10 csomagév dohányzás	>10 csomagév dohányzás
jellemző az atópia	atópiás	nem atópiás
rhinosinusitis	rhinosinusitis	GERD
GERD	GERD	napi többszöri szalbutamol használat
elhízás	jelentősen csökkent fizikai teljesítőképesség	jelentősen csökkent fizikai teljesítőképesség
gyakori szalbutamol használat	fő probléma:	oxigén-dependencia
az állapotrosszabbodások között limitált a terhelhetőség	nagyon gyakori exacerbáció>COPD önmagában	fő probléma:
prednizolon-dependencia		exacerbációk és csökkent terhelhetőség
fő probléma: gyakori exacerbációk		

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; GERD: gastroesophagealis reflux betegség

Külön klinikai entitás

A stabil COPD kezelésére vonatkozó spanyol ajánlásban a COPD és az asztma együttes megjelenését már külön entitásként kezelik, amelyre a következő kritériumok jellemzők^{15,20,21} (1. ábra, 1. táblázat).

- Major kritériumok:
 - ismert asztma az anamnézisben
 - jelentős reverzibilitás ($FEV_1 \geq 15\%$ és ≥ 400 ml)
 - köpet eozinofília
- Minor kritériumok:
 - pozitív bronchodilatátor teszt legalább kétszer ($FEV_1 \geq 12\%$ és ≥ 200 ml)
 - atópia az anamnézisben
 - emelkedett IgE

Asztma–COPD overlap akkor mondható ki, ha a COPD mellett jelen van két major kritérium, vagy egy major és két minor kritérium. Közelmúltban megjelent tanulmányok összehasonlították az asztma, a COPD, valamint az

együtt megjelenő asztma és COPD demográfiai paramétereit (2. táblázat), légzésfunkciós és kóreltani változóit (3. táblázat), a jellemző gyulladásosejtes sejteket és kórszöveti változásokat (4. táblázat) és a kezelési lehetőségeket (1. és 5. táblázat)²¹⁻²³.

Terápiás alapelvként kijelenthető, hogy ha nem tudjuk eldönteni, hogy a beteg COPD-s vagy asztmás, akkor inkább asztmásként kell kezelni, mert asthma bronchiale esetén az inhalatív kortikoszteroid elhagyása veszélyes. COPD esetén a kislégutakat kell kezelni, le kell juttatni a hatóanyagot a kislégutakba²⁴⁻²⁶. A béta-receptorok denzitása a kislégutakban, míg az antimuszkarinerg receptoroké a nagylégutakban magasabb²⁴⁻²⁷. A glükokortikoid-receptorra és a béta-adrenerg receptorra kifejtett szinergista hatást az inhalációs kortikoszteroid (ICS) és a hosszú hatású béta-agonista (LABA) kombinációjával tudjuk elérni^{24,25}. Fontos, hogy a légutak teljes felületét lefedjük, és ezáltal minden terápiás támadáspontot elérjünk²⁶.

3. táblázat: A COPD, az asztma és a két betegség együttes megjelenése során mért funkcionális változók és klinikai jellemzők (módosítva Louie S, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6[2]: 197-219. nyomán)

asztma (súlyos)	asztma és COPD együtt	COPD
intermittálótól a krónikus közepesen súlyos – súlyos fokig terjedő légúti obstrukció	intermittálótól a krónikus közepesen súlyos – súlyos fokig terjedő légúti obstrukció	krónikus közepesen súlyos – súlyos fokig terjedő légúti obstrukció (GOLD II-IV)
$FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1/FVC < 0,70$	$FEV_1/FVC < 0,70$
$FEV_1 < 68$ ref%, \geq vagy < 65 ref% szalbutamol használat után	$FEV_1 < 68$ ref%, \geq vagy < 65 ref% szalbutamol használat után	$DL_{CO} < 80$ ref%
SARP cluster 3, 4 vagy 5	DL_{CO} normál vagy alacsony	$FeNO < 25$ ppb
DL_{CO} normál	$FeNO > 25-50$ ppb	statikus vagy dinamikus hiperinfláció
$FeNO > 50$ ppb	statikus hiperinfláció	exacerbáció > 2 /év $FEV_1 < 50$ ref% esetén
$\geq 3\%$ köpet eozinofília	$> 3-5$ évi exacerbáció	nem gyakori éjszakai felébredés
> 3 évi exacerbáció	gyakori éjszakai felébredés ≥ 4 /hét	

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV_1 : forszírozott kilégzés első másodpercében kifújott tüdőterefogat; FVC: forszírozott vitálkapacitás; DL_{CO} : diffúziós kapacitás; SARP: Severe Asthma Research Program; $FeNO$: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid

4. táblázat: A COPD, az asztma, valamint a két betegség együttes megjelenésének kórszövettani háttere (módosítva Louie S, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6[2]: 197-219. nyomán)

asztma (súlyos)	asztma és COPD együtt	COPD
légúti gyulladás: eozinofil sejt>neutrofil sejt CD4+ T-limfociták hízósejtek	légúti gyulladás: eozinofil+neutrofil sejtek CD4+ és CD8+ T-limfociták alveoláris makrofágok	légúti gyulladás: neutrofil sejt>eozinofil sejt CD4+ és CD8+ T-limfociták alveoláris makrofágok
simaizom hiperplázia és hipertrófia emphysema hiánya	simaizom hiperplázia és hipertrófia±emphysema peribronchiolaris fibrózis	emphysema alveoláris destrukcióval hízósejtek?
bazálmembrán-megvastagodás IgE, IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin	IgE, IL-4, IL-5, IL-13, IL-1β, IL-8, IL-6, TNF-α eotaxin, proteázok	peribronchiolaris fibrózis IL-6, IL-8, TNF-α, proteázok

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; IgE: immunglobulin-E; IL: interleukin; TNF: tumor nekrozis faktor

COPD és asthma bronchiale együttes megjelenésének gyanúja esetén Magyarországon is alkalmazhatók a következő kritériumok:

1. a légúti obstrukció variábilis, de nem teljesen reverzibilis
2. pozitív bronchodilatátor teszt
3. bronchiális hiperreaktivitás
4. asztmás anamnézis
5. atópiás anamnézis
6. gyakori exacerbáció
7. dohányzási anamnézis

Példa: 43 éves nőbeteg, akinek 10 éve szénanáthás panaszai vannak, és 5 éve hetente 3 alkalommal hajnali nehézlégzésre ébredt a hörgőtágító beállítása előtt. A betegnek 15 csomagév (csomag/nap×dohányzási évek száma) dohányzási anamnézise volt, és a környezete is dohányzott. Légzésfunkciós értékei stabil állapotban farmakopirometria során a következőképpen alakultak: FEV₁ 1,53 liter (52%) – 1,87 liter (80%); FVC 2,53 liter (63%) – 2,98 liter (92%); FEV₁/FVC 65% – 68%.

A beteg azonban gyakori állapotrosszabbodásról számolt be, gyakran sípolást hallott, és gyakran kellett orvoshoz fordulnia.

Megoldás: A terápia inhalációs kortikoszteroiddal történt kiegészítésével az exacerbációk megszűntek, a beteg életminősége lényegesen javult, de a légzésfunkció jelentős javulása mellett mérsékelt obstrukciójú légúti fixálódást mutatott. A dohányzás abbahagyását és leszokás támogató programot ajánlottunk.

Asztmás betegnél az alábbi esetekben mérlegelnünk kell az asztma és a COPD együttes jelenlétét, és nem szabad elfeledkeznünk a kezelés antimuszkarinerg hörgőtágítóval történő kiegészítéséről:

1. dohányzó asztmás
2. fix kombinációval kezelt, nem kontrollált asztmás
3. a légúti obstrukció már csak kis mértékű reverzibilitást mutat vagy fixált.

Példa: 46 éves asztmás férfi, aki 20 éven át napi fél doboz cigarettát szívott el (10 csomagév dohányzás). ICS+LABA kombináció mellett jelentős hajnali paroxiz-

5. táblázat: COPD, asthma bronchiale, valamint a két betegség együttes megjelenése esetén alkalmazandó farmakoterápia (módosítva Louie S, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6[2]: 197-219. nyomán)

	asztma (súlyos)	asztma és COPD együtt	COPD
elsőként választandó gyógyszeres és egyéb kezelés	ICS ICS+LABA	ICS±LAMA±LABA dohányzás leszokás támogatás légzésrehabilitáció	hörgőtágító (LAMA vagy LABA) vagy mindkettő dohányzás leszokás támogatás légzésrehabilitáció
jelenleg javasolt kiegészítő terápia	LABA, LAMA, LTRA, teofillin omalizumab, prednizolon	LABA, LAMA, LTRA, vagy roflumilast vagy teofillin omalizumab, prednizolon	ICS vagy roflumilast, teofillin
egyéb lehetséges kezelési módok	anti-IL-5 anti-IL-13 ICS+LABA naponta 1× azitromicin vakcinák bronchiális termoplasztika	asztma és COPD esetén felmerülő terápiák figyelembe véve a FeNO értékét és az endotípusokat	LAMA+LABA naponta 1× karbocisztein azitromicin anti-IL-8 p39 protein-kináz inhibitorok <i>Haemophilus influenzae</i> vakcina endobronchiális szelepek tüdőtranszplantáció

ICS: inhalatív kortikoszteroid; LABA: hosszú hatású béta-agonista; LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonist; LTRA: leukotrién antagonist
IL: interleukin; FeNO: frakcionált kilégtett nitrogén-monoxid

musa nem volt, de terhelés hatására progresszív nehézlégzése jelentkezett. Mindennapi tevékenységei során az aktivitása korlátozott volt. Farmakospirometriás értékei a következőképpen alakultak: FEV₁ 1,53 liter (43%) – 1,65 liter (47%); FVC 2,54 liter (72%) – 2,68 liter (76%); FEV₁/FVC 59% – 61%.

Megoldás: A terápia antimuszkarinerger hörgőtágítóval való kiegészítésétől várható a légzésfunkcióromlás ütemének lassulása. Komplex légzésrehabilitációval (mellkasi fizioterápiával és tréningprogramokkal) kellett kiegészíteni a kezelést a nehézlégzés csökkentése és a fizikai aktivitás növelése érdekében. A dohányzás abbaahagyását és leszokás támogató programot ajánlottunk.

Egészségügyi és terápiás költségek

Az asztma és a COPD tüneteit együttesen mutató betegek – akik jellemzően a középkorú népességből kerülnek ki – az egészségügyi ellátórendszerben gyakrabban jelennek meg, ezáltal lényegesen nagyobb humánegészségügyi és pénzügyi terhelést jelentenek. Egy amerikai felmérés szerint a csak asztmás beteg éves költsége 2 307 dollár, a COPD-s betegé 4 879 dollár, de ha a két betegség együttesen fordul elő, akkor a betegenkénti költség évi 14 924 dollár²⁸.



Összefoglalásként elmondható, hogy asthma bronchiale és COPD fennállhat egymás mellett, az obstruktív légúti betegcsoportban az ilyen betegek aránya 15–30%. A gyulladáshoz való válaszreakció, a légzésfunkció és a kilélegzett frakcionált nitrogén-monoxid érték jellegzetes lehet ezeknél a betegeknél.

A két betegség együttes fennállásakor az életminőség javulása, illetve az exacerbációk számának csökkenése várható, ha antimuszkarinerger szert adunk az olyan asztmás betegnek, akinél COPD is jelen van, illetve inhalációs kortikoszteroidot adunk az olyan COPD-s betegnek, akinek asztmája is van. Az elfogadható életminőség, a hospitalizációk és az exacerbációk számának csökkenése csak jól megválasztott farmakoterápia mellett biztosítható. Emellett nem szabad elfeledkeznünk a dohányzás leszokás támogató programokról és a légzésrehabilitációról sem. ■

Irodalom

- Müller V, Gálffy G, Tamási L. [Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap]. *Orv Hetil* 2011; 152(3): 114-118.
- Varga J. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). *Háziorvosi Továbbképző Szemle* 2010; 15(1): 2-6.
- Herjavec I, Böszörményi Nagy Gy. *Asthma bronchiale*. Budapest, Springer Hungarica, 1993. pp. 45-59.
- www.ginasthma.org (letöltve: 2013. augusztus 4.)
- www.goldcopd.org (letöltve: 2013. augusztus 4.)
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64(8): 728-735.
- Jalusic-Gluncic T. What happens with airway resistance (RAW) in asthma and COPD exacerbation. *Med Arh* 2011; 65(5): 270-273.
- Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: a definition and implications of structural determinants of airflow obstruction for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3 Pt 2): S3-8.
- Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(5): 716-725.
- Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, et al. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003; 124(2): 474-481.
- Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *Journal of Allergy* vol. 2011, Article ID 861926, 10 pages, 2011. doi:10.1155/2011/861926
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12: 127-134.
- Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, et al. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 283-289.
- Rubini A. Interleukin-6 and lung inflammation: Evidences of a causing role in inducing respiratory system resistance increments. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12(5): 315-321.
- Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 2012; 44(2): 146-56.
- Tulic MK, Christodoulopoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001; 2(6): 333-339.
- van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J, et al. Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications. *Chest* 2011; 139(2): 412-423.
- McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-1575.
- Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23(4): 233-242.
- Cataluna JJS, Cosío B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(9): 331-337.
- Miravittles M, Cataluña JJS, Calle M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(7): 247-257.
- Miravittles M, Cataluña JJS, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013; 41(6): 1252-1256.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6(2): 197-219.
- Mitzner W. Emphysema: a disease of small airways or lung parenchyma? *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1637-1639.
- Hamid QA, Mak JC, Sheppard MN, et al. Localization of beta2-adrenoceptor messenger RNA in human and rat lung using in situ hybridization: correlation with receptor autoradiography. *Eur J Pharmacol* 1991; 206(2): 133-138.
- Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, et al. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3 Pt 1): 771-782.
- Lipworth BJ. Targets for inhaled treatment. *Respir Med* 2000; 94 Suppl D: S13-6.
- Shaya FT, Dongyi D, Akazawa MO, et al. Burden of concomitant asthma and COPD in a Medicaid population. *Chest* 2008; 134(1): 14-19.