

Váratlan szövődmények és mellékhatások obstruktív légúti kórképekben

Dr. Brugós László

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika

Amit mindennap látunk: gyakori komorbiditások

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egyre több középkorú, keresőképes nőt és férfit érint. Nem egységes kórkép, több klinikai fenotípusa van, és gyakran kevert formában jelentkezik. Az etiológiáját nem ismerjük pontosan, de feltételezzük, hogy bizonyos genetikai háttér esetén a dohányzáson kívül a levegőszennyeződés, a stressz, a mozgásszegény életmód, a túlzott alkoholfogyasztás és a helytelen táplálkozás is hozzájárul a kialakulásához. Ebben szerepet játszhat még a kóros intrauterin tüdőfejlődés és a tüdő gyorsult öregedése, tehát a korai és a fokozott FEV₁ veszteség.

A COPD morbiditása és mortalitása a múlt század hetvenes éve óta folyamatosan nő, míg a többi, dohányzással összefüggő betegség (kardiovaszkuláris betegségek, sztrók) esetén ez vagy stagnál vagy csökken.

A COPD gyakran társul bizonyos krónikus betegségekkel. Ilyenkor vagy a kórmechanizmus, vagy a kiváltó okok közösek, de az is elképzelhető, hogy csak az előrehaladott életkor miatt jelentkeznek együtt a krónikus degeneratív kórképek. Az elmúlt 10 évben egyre részletesebben foglalkoznak a komorbiditások, társbetegségek kutatásával. Nemcsak az ok-okozati összefüggések tisztázása a cél, hanem a komorbiditások megjelenésével együttjáró számtalan következmény feltárása is. A társbetegségek megváltoztatják a COPD klinikai fenotípusainak jellegét, súlyosabb kórlefojlyással járnak, és az életminőséget is jelentősen rontják. Számolni kell velük a diagnózis felállításakor és a differenciáldiagnosz-

tika során ugyanúgy, mint a terápia megválasztásakor, a prognózis elemzésekor vagy az akut exacerbációk kockázatának megítélésakor.

Az utóbbi időben a multimorbid vagy polymorbid COPD-nek nevezett formák morbiditása és mortalitása jelentősen nőtt. A komorbiditások a kórmechanizmus, az etiológia és a kiváltott hatás szerint jelentősen eltérhetnek, és az alábbi négy csoport valamelyikébe sorolhatók¹.

Közös rizikófaktorok esetén közösek a kiváltó okok és a pathomechanizmus is. Ilyen a genetikai háttér, ami kedvez vagy nem kedvez a légúti megbetegedéseknek, valamint az életkor és a dohányzás együttes hatása. Ebben az összefüggésben említhető az asztma, az overlap-szindróma, a kardiovaszkuláris komorbiditások, de a tüdőrák és más, nem légúti karcinómák gyakoribb megjelenése is ide sorolható.

A **szisztémás gyulladás** elméletét azért emelték ki, mert úgy a COPD-ben, mint számtalan más komorbiditás esetén ki lehet mutatni az akut fázis gyulladós markereinek emelkedését. A kórkép korai fázisában a tüdőben zajló gyulladást kiváltó citokinek, mediátorok az ún. „overspill” során a szisztémás keringésbe kerülnek, és más szervekben is gyulladást, káros következményekkel járó hatást váltanak ki. Ezeket a megbetegedéseket dependens vagy szövődmenyes komorbiditásnak is szokták nevezni. Ide sorolható a kongesztív szívelégtelenség, a cukorbetegség, a metabolikus szindróma, az izomvesztéssel járó kahexia, az oszteoporózis és a depresszió.

Léteznek az **életkorral összefüggő** és a korosodási folyamatok által kiváltott komorbiditá-

sok, mint az obstruktív alvási apnoe szindróma, a hipertónia és a geriátriai megbetegedések (arterioszklerózis, demencia, vizeelési zavarok, stb.).

Külön csoportba sorolhatók a **véletlenszerűen megjelenő** akut kórképek: a különböző infekciók, az ízületi megbetegedések, a sebészeti beavatkozások és a tüdőembólia.

A komorbiditásokkal a 2004 körül megjelent irányelvekben még alig foglalkoztak, de a közelmúltban kiadott guideline-ok már a társbetegségeket is tárgyalják. 2016-ban felmérték az irányelvek hatékonyságát és működését². Egyes országok kifejezett figyelmet fordítanak az inhalációs kortikoszteroidok körültekintőbb használatára, az oszteoporózis, a cukorbetegség és a pneumónia megelőzésére. Vannak országok, ahol a kardiovaszkuláris betegségek szövődményeinek elkerülése érdekében korlátozzák a nagy dózisban adott rövid hatású hörgőtágítók és a hosszú hatású hörgőtágítók használatát. Ennek ellenére az orvosok 61,1%-a nem a legutóbbi irányelvek (GOLD) súlyossági csoportjai szerint kezeli a betegeit. Az irányelvszerkesztők figyelembe veszik azt is, hogy minél rövidebben írjanak meg egy-egy fejezetet, mert a terjedelmesebb szövegeket az orvosok idő hiányában gyakran nem olvassák el².

Amit csak ritkábban látunk: váratlan szövődmények és mellékhatások

A ritkán előforduló szövődmények és váratlan mellékhatások az életkorral összefüggő és a véletlenszerűen megjelenő kórképek csoportjába sorolhatók. A következőkben ismertetjük a nyelési zavarok előfordulását és gyakoriságát COPD-ben és alvási zavarokban, tárgyaljuk az opiátok használatának következményeit obstruktív kórképekben, végül bemutatjuk a tüdőfibrozis egy speciális, emfizémához társuló formáját, ami külön entitásként diagnosztizálható, ha felismerjük.

A nyelési funkció és a COPD

Többen vizsgálták, hogyan hatnak a COPD okozta káros légzésmechanikai változások a nyelés folyamatára³⁻⁵. A nyelés összetett, sztereotip izomtevékenység, amit 25 pár izom szoros együttműködése valósít meg. Ezek a folyamatok a nyelés három

fázisának megfelelően a szájbán, a garatban, a légcsőben és a nyelőcsőben zajlanak.

A nyelés orális fázisa akaratlagos, a további két fázis viszont akaratától független. Egészségesknél a nyelés a kilégzés alatt történik 0,5–1,0 másodperc alatt. Eközben ún. nyelési apnoe van, hogy a lenyelt táplálék a nyelőcsőbe és ne a tracheába kerüljön. COPD esetén olyan légzésmechanikai változások jönnek létre, melyek gátolják a nyelést és a nyelés-ventiláció koordinációt. A COPD egyes fázisaiban hiperkapnia is kialakulhat, ami megváltoztathatja a légzési ingert. A megváltozott légzési mechanika és áramlási ellenállás növelik a nyelés frekvenciáját. Ez a változás laringeális irritáció esetén is jelentkezhet, de a gyakoribb nyelés is okozhat laringeális irritációt. Az orofaringeális okokkal magyarázható nyelési zavart orofaringeális diszfágiának (OD) nevezzük³.

A nyelési zavarok társulása COPD-vel aspirációs pneumóniát, gyakoribb akut exacerbációt okoz és idővel malnutricióhoz vezethet, ami rontja az egyes esetekben már meglévő izomdisztrófiát és kahexiát. Az akut exacerbációk a légzésfunkció gyors romlásához vezetnek és kórházi ellátást igényelnek.

A légzés és a nyelés pontos koordinációja fontos az aspiráció megelőzésében, ezért *O’Kane* és *Steidl* elemezték a koordinációt befolyásoló tényezőket. Két egymástól független vizsgálatban mérték fel az OD káros következményeit COPD-s betegeknél, és ellentétes következtetésekre jutottak^{4,5}. 15 COPD-vel és 11 OSA-val foglalkozó klinikai vizsgálatot válogattak ki a szakirodalomból, melyekből kiderült, hogy a krónikus légúti betegségek fokozzák az OD prevalenciáját, de a kis betegszám és a metodikai különbségek miatt további kutatásokra van szükség^{4,5}.

A nyelési zavar és az obstruktív alvási apnoe (OSA) összefüggését COPD akut exacerbációja esetén figyelték meg. Az aspirációs pneumóniák okait vizsgálták COPD-ben és OSA esetén. Más kiváltó okok befolyását kizárandó, nem válogattak be olyan betegeket a vizsgálatba, akiknél reflux, neurológiai zavar, neuromuszkuláris betegség, tracheostomia, a fej-nyaki régióban karcinóma vagy felsőlégúti sebészeti beavatkozás szerepelt az anamnézisben. OSA-t akkor állapítottak meg, ha az apnoe hipopnoe index (AHI) 15/óra felett volt. A vizsgálómódszerként VFS-t (video-

Orális (tableta / kapszula)			Per os oldat	Transzdermális tapasz
Opioid agonista		Opioid / non-opioid kombináció		
Rövid hatású	Hosszú hatású			
anilerin	kodein-szulfát	acetaminofen / koffein / kodein	acetaminofen / kodein-foszfát	fentanil
kodein-foszfát	hidromorfin-hidroklorid ER/SR	acetaminofen / kodein	kodein-foszfát	
hidromorfin-hidroklorid	levorfanol	ASA / kodein / koffein	morfin-hidroklorid	
morfin-hidroklorid	morfin-szulfát ER/SR	ASA / kodein	morfin-szulfát	
meperidin	oxikodon-hidroklorid ER/SR	oxikodon-hidroklorid / paracetamol		
oxikodon-hidroklorid	proxifen-hidroklorid D-proxifen	oxikodon-hidroklorid / ASA		

1. táblázat: A forgalomban levő opiátok (ER: extended release; SR: slow release; ASA: acetil-szalicilsav)

fluoroszkópia) és FEES-t (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing) használtak, melyek az OD kivizsgálásának arany standardjai.

O'Kane és munkatársai 2009-ben publikálták átfogó tanulmányukat az OD-t illetően COPD-s betegeknek, és nem találtak összefüggést az OD és COPD között⁴. Steidl és munkatársai 2015-ben az OD és a COPD akut exacerbációja közötti összefüggéseket vizsgálták és azt találták, hogy létezik összefüggés a nyelési zavar jelenléte és a COPD akut exacerbációja között⁵. A két vizsgálat eredményeit összegezve elmondhatjuk, hogy egészségesekhez képest COPD-ben a nyelési funkció többé-kevésbé károsodott. Legalább egy fázis érintett az orális és a faringeális fázisok közül, ami gyakoribbá teszi a mikro- és a nagyobb aspirációkat egyaránt.

A faringeális fázisban észlelt változások aspirációhoz, a COPD tüneteinek fokozódásához és akut exacerbációhoz vezetnek. Nem minden betegnek van panasa, de a betegek 15–20%-a nyelési nehezítettségre panaszkodik. COPD-ben a nyelés és a légzés közötti koordináció károsodik, ami OD-t okoz és akut exacerbációt válthat ki. Az OSA-val összefüggésben vizsgált betegek eredménye azt mutatja, hogy a horkoló pácienseknél fokozott a rizikó a szubklinikai OD kialakulására, függetlenül az egyidejűleg jelenlévő OSA-tól. Az alvás alatt vizsgált, nem étkezés-sel összefüggő nyelések OSA-ban gyakrabban fordultak elő ébredéskor. A poliszomnográfias vizsgálatokból kiderült, hogy a nyelési frekvencia pozitív korrelációt mutatott az AHI-val. Az OSA-s pácienseknél gyakoribb a nyelés az exspirium és inspirium közötti időben. A nyelési reflex károsodása fokozta a reflex latenciáját, ami viszont nem volt összefüggésben az AHI-val.

Az opiátok mellékhatásai idős betegeknek

Régi szabály, hogy asztmás és COPD-s betegnek nem adunk opiátot. Vagy mégis?! Az Egyesült Államokban évente több mint 20 000 felnőtt halálát okozza az opiátok

véletlenszerű túladagolása, ezért a Betegség-megelőzési Központ figyelmeztette az orvosokat a használati utasítások betartására. Akik opiátot kapnak, azoknál a halálozási rizikó a véletlen túladagolás miatt 5×, a kardiovaszkuláris okok miatt bekövetkezett halálozás pedig 2–3× nagyobb.

A klinikai gyakorlatban tartózkodunk az opiátok alkalmazásától asztmás és COPD-s betegeknek, mivel ismert a szerek légzőközpontra gyakorolt deprimáló hatása. Asztma és COPD akut exacerbációja, valamint légzési elégtelenség esetén szigorúan kerülendők az opiátok⁶.

A 2014-ben megjelent GOLD irányelv felhívja a figyelmet az opiátok súlyos mellékhatásaira, de azt is kiemeli, hogy a kis dózisú opiátok adása hatékony lehet az elviselhetetlen fájdalmak vagy a nyugalmi diszpnóé kezelésében. Több amerikai légzésspecifikus irányelv szerint előrehaladott COPD-ben az opiátok óvatos használata megengedett. A kis dózis határát a 30 mg morfiummal ekvivalens mennyiségnél húzzák meg. Ilyen dózsig a mellékhatások még jól kezelhetők, felette viszont ugrásszerűen megnő a komoly mellékhatások kockázata.

Kiknél javasolják az opiátok adását? Elsősorban az idősebb és a súlyos COPD-s betegeknek krónikus vázizomfájdalom, álmatlanság, refrakter légúti panaszok és súlyos diszpnóé fennállása esetén. Mellékhatások is előfordulhatnak: számolni kell légzésdepresszióval, csökkent mucociliáris clearance-szel, ami a köhögés gátlása miatt komoly figyelmet kíván, továbbá immunszuppressziós hatással is. Ezek a ritkán előforduló mellékhatások közé sorolhatók.

Az opiátok nagy választékban érhetők el a patikai forgalomban rövid és hosszú hatású tableta és kapszula, oldat és transzdermális tapasz formájában (1. táblázat).

Vozoris és munkatársai 2016-ban közölt cikkükben járták körül a témát, és az alábbi végpontokat elemezték⁸: légúti tünetek az opiát adását követő 30 nap alatt; az ambulánsan (antibiotikummal és/vagy szteroiddal) kezelhető akut COPD exacerbációk megjelenése; az akut COPD exacerbációk és pneumóniák megjelenésének

Végpontok	Opiát használat	Esemény n (%)	HR (95% CI)	P-érték
ambuláns légúti panaszok	új opiát	3164 (3,6)	0,88 (0,83-0,94)	0,0002
	kontroll	1679 (4,0)	referencia érték	
COPD vs. pneumónia (sürgősségi ellátás)	új opiát	987 (1,1)	1,14 (1,00-1,29)	0,04
	kontroll	408 (1,0)	referencia érték	
COPD vs. pneumónia (kórházi ellátás)	új opiát	1294 (1,5)	1,08 (0,97-1,21)	0,15
	kontroll	561 (1,3)	referencia érték	
COPD vs. pneumónia (intenzív osztályos ellátás)	új opiát	188 (0,2)	0,99 (0,74-1,33)	0,95
	kontroll	89 (0,2)	referencia érték	
COPD vs. pneumónia (mortalitás)	új opiát	263 (0,3)	2,16 (1,61-2,88)	<0,0001
	kontroll	56 (0,1)		
minden mortalitás	új opiát	1722 (1,9)	1,76 (1,57-1,98)	<0,0001
	kontroll	462 (1,1)	referencia érték	

2. táblázat: Az opiátok légúti és egyéb mellékhatásai

gyakorisága és a sürgősségi vizitek száma. A súlyosabb mellékhatások végpontjaként szerepelt a hospitalizáció és az intenzív osztályos kezelés, továbbá követték a pneumóniák és a minden más ok miatt bekövetkező mortalitás előfordulását.

A légúti és egyéb mellékhatások előfordulását a 2. táblázat foglalja össze. Az új, erősebb hatású opiátok adása a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan növelte az ambulánsan ellátott légúti panaszok számát, a COPD mellett jelentkező pneumónia gyakoriságát és emelte a más okok által kiváltott mortalitást.

A vizsgálat során 130 979, közösségben élő idős COPD-s betegnél új, erősebb hatású opiátot adva azt észlelték, hogy fokozódtak a légzőszervi mellékhatások és emelkedett a mortalitás. Ezen belül is a COPD légúti tünetei és a pneumónia miatt ellátást igénylő súlyos esetek száma nőtt. A mortalitás nemcsak a dózistól, hanem a karcinóma jelenlététől is függött⁸. Kevesebb mellékhatást észleltek a koffeinnel kombinált szerek alkalmazásakor.

Az ambuláns viziteken megjelenő COPD-s betegeknek nem nőtt a légúti mellékhatások száma, függetlenül a COPD súlyossági fokától.

Ki kell emelni az opiátok személyre szabott alkalmazásának fontosságát COPD-ben és azt, hogy csak nagyon pontosan kiválasztott esetekben kapjuk a várt hatást⁸. Az is gyakran előfordul, hogy az opiátok adagolásával felvállalt fokozott kockázat mellett csak minimális vagy semmilyen klinikailag értékelhető javulást nem tapasztalunk krónikus fájdalmaik esetén, derül ki annak a 20 randomizált klinikai vizsgálatnak a

metaanalíziséből, melyben több mint 7000 krónikus derékfájós beteg vett részt⁷.

Javasolt az opiát-antagonista naloxon együttes felírása is, hogy a hosszú hatású opiátok adásakor szükség esetén alkalmazni tudják. A vizsgálat során azok, akik naloxont kaptak 63%-kal kevesebb alkalommal jártak sürgősségi viziten, mint azok akiket nem kezeltek naloxonnal⁶.

Az opiátok használata nem daganatos krónikus fájdalmaik esetén nagyobb mortalitással jár túladagolás és egyéb okok miatt. Nem alkalmaznak a krónikus nem daganatos fájdalmaik kezelésére, mert nagyobb a túladagolás kockázata és a fájdalmaik hátterében sok más – opiátokkal nehezen befolyásolható – tényező is állhat⁶.

Új klinikai entitás: fibrózis és emfizéma „Minden, ami rossz, együtt”

Papiaoannou és munkatársai 2016-ban a *Respiratory Medicine* hasábjain ismertették az emfizéma egy jól elkülöníthető klinikai formáját, ami a felső lebenyekben jelentkezik és alsó lebenyi fibrózissal társul⁹. A kórképet CPFE-nek (combined pulmonary fibrosis and emphysema) nevezték el. A CPFE jól kimutatható nagy felbontású komputertomográfiával (HRCT). Klinikai és légzésfunkciós jellemzői a súlyos diszpnóe és a károsodott gázcsere megtartott tüdővolumen mellett. A CPFE hátterében genetikai tényezők állhatnak, egyes esetekben gyors progresszió figyelhető meg, és összefüggés igazolható a kötőszöveti betegségekkel, a tüdőrákkal és a pulmonális hipertóniával.

A CPFE lényegében a tüdőfibrózis és az emfizéma légzésfunkciós, radiológiai és szövettani

jellemzőiből áll össze. Ki kell emelni, hogy normális vagy csökkenő tüdőterefogatok mellett erős DLco csökkenés és súlyos terhelési deszaturáció jellemző, miközben a HRCT-n jelen vannak a fibrózis és az emfizéma jelei, melyek a klasszikus vagy a nem specifikus intersticiális pneumónia esetén látottakhoz hasonlóak. Gyakoribb a pulmonális hipertenzió és a tüdőkarinóma társult előfordulása is, mint tüdőfibrózisban vagy emfizémában külön-külön.

A CPFE átlagos túlélése 2–8 év, és jelenleg nincs validált kezelési módja. A kórkép megjelenése a HRCT-n döntő fontosságú. Az emfizéma a felső zónában, a fibrózis bazálisan található. A két különböző morfológiai eltérés között az átmenet progresszíven zajlik, nem élesen. Vanak részek, ahol vegyes jellegű elváltozás látható, főleg a tüdő bázisán, ahol a fibrózis mellett paraszeptálisan emfizéma is jelen van, vagy a felsőlebenyi részeken, ahol közvetlenül a mellkasfal alatt vastagfalú ciszták észlelhetők. A ciszták gyakran a retikulált, lépesméz tüdőben alakulnak ki, ezzel még összetettebbé téve a kórképet.

Fiatalok intersticiális tüdőbetegsége esetén figyelték meg, hogy emfizéma társulásakor genetikai vizsgálattal ABCA3 (adenosine binding cassette 3) mutáció mutatható ki. Szintén genetikai oka lehet annak, hogy a tüdőkarinóma gyakrabban fordul elő CPFE-ben. Az ilyen betegek korai diagnózisa és követése rendkívüli kihívást jelent a szakemberek számára. Nemcsak a tüdőkarinóma jelent fokozott rizikót, hanem a karinóma eltávolítása miatti műtéti beavatkozás is, ami a CPFE akut exacerbációját válthatja ki. Az említettekén kívül a CPFE a dohányzással is szorosan összefügg, ami nemcsak az emfizéma kialakulásában játszik szerepet, hanem a fibrózis, sőt az akut exacerbációk hátterében is fontos tényező.

A CPFE sajátos és különálló fenotípusai, klinikai megjelenési formái és szövődményei (karinóma, pulmonális hipertónia) genetikai és környezeti tényezők együttes hatására alakulnak ki. A CPFE különbözik az idiopátiás tüdőfibrózistól és egyre gyakrabban diagnosztizálják. Felmerül a kórkép gyanúja, ha az intersticiális tüdőbeteg dohányzik, vagy ha súlyosan csökken a DLco értéke szinte normális tüdővolumen mellett és HRCT-n jellegzetes kép látszik. Javasolt és elvárható a korai felismerés mellett a kórkép gyakori kontrollja, és a nem ritka szövődményként jelentkező pulmonális hipertónia és karinóma felismerése. A hatékony terápia meghatározása céljából további kutatások és randomizált klinikai vizsgálatok szükségesek. ■

Irodalom

- Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int J Chronic Obstructiv Pulmon Dis* 2015; 10: 95-109.
- Marc Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N, et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J* 2016; 47: 625-637.
- Ghannouchi I, Speyer R, Doma K, et al. Swallowing function and chronic respiratory diseases: Systematic review. *Resp Med* 2016; 117: 54-64.
- O'Kane L, Groher M. Dysphagia and obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Rev CEFAC* 2009; 11: 499-506.
- Steidl E, Ribeiro CS, Gonçalves BF, et al. Relationship between dysphagia and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2015; 19(1): 74-79.
- Schwenk TL. Focus on inappropriate opioid use intensifies. *NEJM Journal Watch* 2017; 37: 4-5.
- Steffens D, Maher CG, Pereira LS, et al. Prevention of low back pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176(2): 199-208.
- Vozoris NT, O'Donnell DE, Bell CM, et al. Opioids in COPD: a cause of death or a marker of illness severity? *Eur Respir J* 2016; 48: 683-693.
- Papaoannou AI, Kostikas K, Manali ED, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: The many aspects of a cohabitation contract. *Resp Med* 2016; 117: 14-26.