

# A krónikus obstruktív légúti betegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikája és kezelése

**A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2000.**

**Összeállította:**

**Böszörményi Nagy György dr.**

a Kollégium elnöke

*a Kollégium tagjai:*

Ajokay Zoltán dr.,	Gyurkovits Kálmán dr.,	Kraszkó Pál dr.,	Strausz János dr.,
Balikó Zoltán dr.,	Herjavec Irén dr.,	Magyar Pál dr.,	Szilasi Mária dr.,
Berta Gyula dr.,	Hutás Imre dr.,	Ostoros Gyula dr.,	Tarján Enikő dr.,
Csontos Zoltán dr.,	Kecskés László dr.,	Pataki Géza dr.,	Uherezky Gábor dr.,
Fónay Károly dr.,	Koncz András dr.,	Prugberger Emil dr.,	Zsiray Miklós dr.

**A** krónikus obstruktív bronchitisz és emfizéma (COPD) a felnőtt lakosság 4-7%-át érinti a fejlett ipari világban. Magyarországon pontos epidemiológiai adatok nincsenek, de a becsült betegszám 400-500.000 lehet (a tüdőgondozókban nyilvántartott szám 8-10-szerese). A hazai nyilvántartás a súlyos, időnként kórházi kezelést igénylő eseteket tartalmazza, míg az enyhébb, a megelőző, ill. hörgtágító kezelés szempontjából ígéretesebb többség ismeretlen, azaz nem kezelt és gondozott beteg.

A degeneratív kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája az ipari világban csökken vagy stagnál, míg a COPD-prevalencia meredeken emelkedik. Egyes prognózisok szerint (*WHO-Világbank, 1997.*) 2020-ra a COPD a leggyakoribb halálokká válhat. A COPD kezelése drága (kb. az asztma bronchiale te-

rápiájának 2,5-szerese – *Sullivan, 1999.*), ugyanakkor a jelenlegi farmakoterápiás lehetőségek hatásfoka gyenge, így ebben a betegcsoportban a megelőzés különösen kiemelkedő fontosságú.

## Definíció

A krónikus obstruktív légúti betegséget (COPD) lassan és fokozatosan súlyosbodó funkciózavar (emelkedő bronchiális áramlási ellenállás) jellemzi, amely túlnyomóan irreverzibilis, jóllehet hörgtágítók vagy más kezelés hatására mérséklődhet az obstrukció.

A krónikus obstruktív bronchitisz vezető tünete a legalább két egymást követő évben, évente legkevesebb három hónapon át fennálló, produktív köhög-

---

A tanulmányban szereplő terápiás ajánlások különböző erejű bizonyítékokon alapulnak, amelyeket A, B, C betűkkel jelölünk. A terápiás ajánlás szintjét (1, 2, 3) ugyanígy zárójelben, a bizonyíték megjelölése után tüntettük fel. A bizonyíték mellett a vonatkozó forrás első szerzőjének neve is szerepel (ld. az irodalomjegyzéket). Az ún. primer evidenciák sorrendje: A = randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok, B = jól tervezett, nem kontrollált vizsgálatok eredménye, C = szakértő testület egyeztetett véleménye. Az ajánlások szintjei: 1 = általában ajánlott, tehát mindig elfogadhatónak és hatékonynak tartott, „A” evidencia által támogatott eljárás; 2 = elfogadható, „B” evidencia által támogatott, jóllehet hatásában ellentmondásos módszer, általában segíthet, ritkán káros; 3 = nem ajánlott, bizonytalan hatású, gyakran káros eljárás, így alkalmazása indokolatlan).

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

1. táblázat: Különbségek a COPD és az asztma bronchiale között

	COPD	Asztma
<b>Tünetek</b>	lassan progrediáló	epizódikus
<b>Szövődmények</b>	a súlyos esetekben cor pulmonale	cor pulmonale soha
<b>Hörgtágító hatás (FEV<sub>1</sub>)</b>	<12%	>12%
<b>PEF-variabilitás</b>	<15%	>15%
<b>Szteroid-hatás</b>	<12%	>12%
<b>Gyulladás</b>	neutrofil	eozinofil

gés, amely nem szív eredetű (balkamra-elégtelenség) vagy egyéb tüdőbetegség (tüdődaganat, hörgőtágulat, stb.) következménye.

Hiperszkréción, azaz produktív köhögés légúti funkciózavar nélkül is előfordulhat (egyszerű krónikus bronchitis). A nyákmirigy hiperplázia ugyanis főként a centrális hörgők falában alakul ki, míg az obstrukció helye elsősorban a periférikus, ún. kis légutak területe. Az egyszerű krónikus bronchitisz nem kezelendő ugyan, de a későbbi bronchiális obstrukció kialakulása szempontjából magas kockázatú csoport, ezért évente spirometriás vizsgálat indokolt. Így – a legalább 3 éven át megfigyelt funkciócsökkenés alapján – a veszélyeztetett csoport elkülöníthető: a normális 25-30 ml/év FEV<sub>1</sub>-csökkenés helyett ilyenkor az évi térfogatvesztés meghaladja az 50 ml-t.

Az emfizémát a terminális bronchiolustól disztálisan elhelyezkedő légterek túltágulása és ezek falának pusztulása (bullózus parenchyma-degeneráció) jellemzi, és mindez nem tüdőfibrozis kísérő jelensége. Az asztma bronchiale – definíciójának megfelelően – reverzibilis légúti obstrukciót jelent. Olyan betegek esetében, akiknél a légúti funkciózavar megszüntethető, kizárható a COPD-diagnózis. Ugyanakkor, a krónikus asztmás betegek egy részénél jelentős mértékű irreverzibilis obstrukció alakul ki, amely nem különíthető el a COPD-től (1. táblázat). A krónikus obstruktív bronchitisz és emfizéma kórfejlődése eltérő ugyan, de általában egymáshoz társulnak, és egy adott betegben a bronchitiszes vagy emfizémás elem dominanciája megállapítható. Az obstruktív bronchitisz-emfizéma (COPD) tünetegyüttes időszakosan asztmás jellemzőket mutathat.

A dohányzás a legfontosabb kockázati tényező a COPD kialakulásában (A: Fletcher és Peto, 1976.), így a dohányzás abbahagyása meghatározó jelentőségű a betegség összes súlyossági fokozatában (A: Anthonisen, 1994.). 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%-a nem dohányzott soha.

### Klinikai vizsgálat

#### Kórelőzmény

A dohányzás kezdete, mértéke (az esetleges leszokási kísérletek), környezeti, munkahelyi kockázati tényezők, a köhögés gyakorisága, jellege, „sípoló” légzési hang, akut légúti betegségek gyakorisága, természete, a nehézlégzés súlyossága.

#### Tünetek

Légúti obstrukció valószínűsíthető, amikor hallgatással sípoló légzési hang hallható, vagy az erőltetett kilégzés hossza  $\geq 6$  mp.

A súlyos emfizémát a mellkas túltágulása (hordó mellkas), alacsony rekeszállás, halk légzési- és szívhangok, az inspiratórikus segédizmok aktivitása, az alsó bordaközök behúzódása belégzés közben, az ajkak szűkítő hatású csücsörítése exspiriumban („pursed-lip breathing”, auto-PEEP hatás) jellemzi.

### Műszeres vizsgálatok

#### Mellkas-röntgen

A röntgeneltérések a betegség késői tünetei, csak súlyos emfizéma esetén diagnosztikus értékűek, ill. a peribronchiális infiltrátumok, a tág pulmonális vaszkulátúra utalhat idült obstruktív bronchitiszre. Nélkülözhetetlen azonban a mellkasröntgen más, krónikus, produktív köhögést okozó szív- és tüdőbetegség kizárása szempontjából.

#### Spirometria (hörgtágító előtt és után)

Nélkülözhetetlen a légúti obstrukció megléte, súlyossága, reverzibilitása mértékének megállapítása céljából (3. táblázat).

#### RV, CO-diffúzió

Mérésük csak különleges körülmények fennállása esetén indokolt (nagy bullák láthatók a tüdőben vagy például a légúti obstrukció mértékével nem korreláló nehézlégzés fennállása esetén).

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

2. táblázat: A krónikus obstruktív bronchitis és emfizéma súlyossági fokozatai European Respiratory Society, 1993, \*a referencia-érték százalékában

FEV <sub>1</sub> *	Tünetek
<b>Enyhe</b> 60-80%	reggeli köhögés, a légzési panaszok minimálisak
<b>Mérsékelt</b> 40-59%	mérsékelt fizikai terhelés mellett nehézlégzés, köhögés, gyengült légzési hang, időnként sípoló-ziháló légzés
<b>Súlyos</b> <40%	nehézlégzés min. fizikai terhelés mellett/nyugalomban, a tüdők hiperinflációja, sípoló légzési hang, köhögés, cianózis, ödémák, gyakran policitémia

### Vérgázanalízis

Enyhe formákban elvégzése szükségtelen, de a tartós oxigénterápia kezdeményezése csak a PaO<sub>2</sub>, ill. PaCO<sub>2</sub> ismeretén alapulhat.

### Alfa1-antitripszin vizsgálat

Alfa1-antitripszin hiány mutatható ki a COPD-esetek kevesebb, mint 1%-ában. A vizsgálat indokolt, ha COPD, bazális emfizéma, terápiára rezisztens „asztma” vagy egyéb okkal nem magyarázható májcirrózis tünetei alakulnak ki 50 évesnél fiatalabb, nem-dohányzó betegben.

### A COPD súlyossága

Az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV<sub>1</sub>) mérésén alapul a COPD diagnózisa mellett aktuális súlyosságának és prognózisának megítélése (2. táblázat – C, 1: ATS, 1995., Siafakas, 1995.). Egyértelműen súlyos csoport a COPD-n belül az 1 liter FEV<sub>1</sub>-érték alatti, többnyire középkorú férfiak köre.

### Prevenció

#### A dohányzásról való leszoktatás

A dohányzás abbahagyása az egyetlen beavatkozás, amely képes lefékezni a meredek légúti funkcióvesztést

COPD-ben (A, 1: Anthonisen 1994.), így az összes dohányzó betegnél meg kell kísérelni a dohányzás felfüggesztését. Amennyiben a beteg erre hajlandóságot mutat, akkor hatékony orvosi segítséget kell kapnia (tanácsadás, önségítő, 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 a hazai, 25.000 fős csoportban 30-40% között változott).

A legtöbb leszoktató program a nikotinmegvonási tünetek csökkentésére vény nélkül kapható nikotin-pótló készítményeket, valamint újabban az USA-ban egy antidepresszáns gyógyszert (bupropion) ajánl (A, 1: Fiore, 1996., Jorenby, 1999.). Magyarországon a Nemzeti Egészségfejlesztési Intézet (NEFI) irányításával több, mint 100 intézményben (többségük tüdőbeteg-gondozó) működik dohányzásról való leszoktatást segítő rendelés.

Tájékozódni lehet a következő ingyenes telefonszámon: (06 80) 200-042.

### Pneumococcus vakcináció

A nemzetközi ajánlások többsége javasolja a vakcinációt COPD-ben 5-6 évenként, jóllehet az előnyös hatás mellett a bizonyítékok gyengék (C, 2: Fine, 1994.).

### Évenkénti influenza vakcináció

A súlyos COPD exacerbációinak és egyéb szövődeményeinek kivédésében 30-80%-ban hatásos (C, 1: The Advisory Committee on Immunization Practices, USA, 1997.).

### Immunstimulánsok

Az OM85-BV (Broncho-Vaxom) a leggyakoribb légúti kórokozók liofilizált kivonatának keveréke, amely immunmodulátor hatású (a makrofágokat aktiválja). A COPD exacerbációinak gyakoriságát és súlyosságát ritkítja, ill. enyhíti (B, 2: Collet, 1997.).

### Farmakoterápia (1. ábra)

#### Antikolinerg és béta-2-agonista hörgőtágítók

Antikolinerg hörgőtágító kúraszerű alkalmazása indokolt, ha a FEV<sub>1</sub> nem éri el a referencia-érték 60%-át, még akkor is, ha a beteg panaszmentes (B, 2: Rennard, 1996.). Ilyen mértékű légúti funkciócsökkenés ugyanis általában nehézlégzést okoz, de a betegek egy része fokozatosan alkalmazkodik az obstrukció-

## 3. táblázat: A légúti obstrukció reverzibilitásának vizsgálata

Akut* (inhalált hörgőtágítóval)	Krónikus* (szisztémás hatású kortikoszteroiddal)
■ A tüdőfunkciós méréseket klinikai remisszióban kell elvégezni, a vizsgálatot megelőző 24 órában a beteg retard teofillint, elhúzódó hatású szimpatikomimetikumot, a mérés előtt legkevesebb 6 órával rövid hatású béta-receptor agonista hörgőtágítót nem kaphat.	■ A spirometriás értékeket két hetes szisztémás metilprednizolon kúra (naponta 0,5-1,0 mg/testsúlykg) előtt és után kell meghatározni. Ugyanez elvégezhető 6 héten át tartó, nagy-dózisú inhalációs kortikoszteroiddal (legalább 1200 µg/nap) is.
<b>Diagnosztikus cél</b> az asztmás betegek elkülönítése.	<b>Pozitív reverzibilitási próba</b> esetén, inhalációs szteroid tartós alkalmazása indokolt.
<b>Prognosztikus cél</b> a hörgőtágítás után mért FEV <sub>1</sub> dokumentálása.	
<b>Ajánlott hörgőtágító adagok</b> 2,5-5,0 mg salbutamol, 5-10 mg terbutalin inhalációban, majd 15' múlva mérés, vagy 0,5 mg ipratropium bromid inhalációja után 30'-cel mérés. A kiindulási FEV <sub>1</sub> -értéket 12%-kal meghaladó, de legalább 200 ml-es FEV <sub>1</sub> -növekedés értékelhető reverzibilitásként.	

Megjegyzés: \*a reverzibilitás kritériumai akut és krónikus kísérletekben ugyanazok

hoz: panaszt nem eredményező terhelési módokat választ, vagy természetesnek veszi a légszomjat a fizikai erőfeszítés adott szintjén.

A hörgőtágító kúra elindítását tehát ne a beteg panasz, hanem az obstrukció objektív súlyossága vezesse. Ezzel ellentétben a gyógyszerhatás lemerése nem alapulhat a FEV<sub>1</sub> vagy FVC változásán: az erőltetett kilégzés alatt kialakuló hörgőkollapszus miatt az inspiratórikus kapacitás (IC) vagy vitálkapacitás (IVC) érzékenyebben jelzi a légúti funkciójavulást a FEV<sub>1</sub>-nél. 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 „objektíválhatók” (betegnaplók, életminőség kérdőívek, 6 perces séta, stb.). Amennyiben a legalább egy hónapig tartó ipratropium kúra eredménytelen, úgy rövid hatású béta-2-agonista adagoló aeroszollal egészítjük ki a kezelést (A, 1: Chapman, 1985., Rebuck, 1987., Karpel, 1990.). Az ipratropium és a rövid hatású béta-2-agonista aeroszolak a szokásos adagban egyenértékű hörgőtágítók (A, 1: Tashkin, 1986.), jóllehet egyes vizsgálatok szerint az ipratropium csúcshatása és hatás-tartama meghaladja a béta-szimpatikomimetikumok

két COPD-ben (B, 2: Braun, 1989.). Hosszú hatású béta-2-agonista aeroszolra csak akkor van szükség, ha a beteg rövid hatástartamú béta-szimpatikomimetikumokat túladagolja (naponta >12 inhaláció). A rövid hatású béta-2-agonisták ugyanis – az ipratropiummal ellentétben – nagy adagban veszélyesen növelhetik az alveolo-arteriális oxigénnyomás-különbséget súlyos COPD-ben.

### Xantin származékok

A teofillin közepes hörgőtágító hatása mellett javítja a mukociliáris clearance-t, csökkenti a légúti gyulladást, hiperreaktivitást és nehézlégzést, javítja a légzőizmok kontraktilitását, a jobb és bal kamrai ejekciós frakciót, a fizikai terhelhetőséget, valamint csökkenti a pulmonális arteriális nyomást (B, 2: Self, 1985., Murata, 1990.). A xantin származékok analeptikus hatása miatt a PaO<sub>2</sub> általában emelkedik és a PaCO<sub>2</sub> csökken, de gyakran alvászavarok és gyomorpanaszok jelentkezhetnek.

A teofillin metabolizmusa betegenként igen eltérő lehet, farmakokinetikája nem lineáris, ezért a dózis pontos megválasztásához a teofillin szérumszint meghatározása szükséges (4., 5. táblázat).

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

4. táblázat: A teofillin adagolási ajánlása 6 hónapnál idősebb gyermekek és felnőttek számára, ahol a teofillin-clearance feltételezhetően normális

	Testsúlykg-ra számított maximális adag	
Bevezető dózis	10 mg/testsúlykg/nap maximum 300 mg/nap	jó tolerancia esetén, 3 nap múlva emelt adag
Első dózis-emelés	13 mg/testsúlykg/nap maximum 450 mg/nap	ugyanaz, mint fent
Második dózis-emelés	16 mg/testsúlykg/nap maximum 600 mg/nap	a szérum-koncentráció mérése a legmagasabb tolerált dózis után 3 nappal
Se teofillin-koncentráció	10 µg/ml-nél alacsonyabb 10-15 µg/ml 15,1-19,9 µg/ml 20-25 µg/ml	25%-os dózis-emelés változatlan adag 10% dózis-csökkentés a következő adagot kihagyni, alacsonyabb dózissal folytatni

A nyújtott hatású xantin-készítményeknek monoterápiában való alkalmazása nem ajánlott, de béta-2-agonista és antikolinerg hörgőtágító aeroszolokkal való kombinációban 8-12 µg/ml szérum-szint mellett hatásos gyógyszerek és mellékhatásaik ritkán jelentkeznek.

### Kortikoszteroidok

Az orális glükokortikoidokat régóta alkalmazzák a COPD akut exacerbációiban és inhalációs szteroid alkalmazását is megkísérelték COPD olyan változataiban, ahol a betegség asztmás karaktere szembetűnő (ez utóbbi csoport a COPD-esetek legfeljebb 10-15%-a, és sok szerző ezt a betegcsoportot asztmásnak tartja).

Csak a legutóbbi időben gyűlnek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy a COPD egy, az előbbinél nagyobb körében az inhalációs szteroid mérsékelheti a légúti funkció csökkenését, ritkíthatja az exacerbációk gyakoriságát, enyhítheti a panaszokat, javíthatja az életminőséget (A, 1: Calverley, 1999., Pauwels, 1999., B, 2: Grunsvén, 1999., Kerstjens, 1992., Pauwels, 1999). Az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján megállapítható, hogy abban a betegcsoportban várható az inhalációs kortikoszteroidok kifejezett hatása, ahol a légúti hiperreaktivitás jelentős, a beteg atopiás és mérsékelt dohányzó, valamint a FEV<sub>1</sub> a referencia-érték kb. 70%-a (3. táblázat). E betegcsoportot több szerző „krónikus, irreverzibilis asthma bronchiale”-nek nevezi és a kb. 120.000 be-

teget számláló magyar felnőtt asztmás-nyilvántartásban sok ezer ilyen beteg van.

### Mukolitikumok

A fokozott légúti váladéktermelés a COPD egyik vezető tünete, ezért számos vegyület hatását vizsgálták annak céljából, hogy a köpetürítést megkönnyítsék és így a légúti vezetőképességet javítsák:

- a dohányzás abbahagyása a hiperszekréció csökkentésének leghatékonyabb módszere,
- az antikolinerg hatású és béta-agonista hörgőtágító, valamint a xantin-készítmények is jelentősen javítják a tüdő öntisztulását,
- az N-acetilcisztein, karbocisztein, bromhexin, ambroxol in vitro csökkenti a nyák viszkozitását, de klinikai hatásukat nem támogatják egyértelmű bizonyítékok (ugyanakkor az N-acetilcisztein erős antioxidánsként ritkítja a COPD akut exacerbációinak jelentkezését és a lefolyás súlyosságát is mérsékeli – B, 2: Boman, 1983.),
- a DNS-t bontó enzim (alfadornase) hatása bizonytalan COPD-ben, miközben cisztás fibrózisban alkalmazása bizonyítottan előnyös.

### A COPD akut exacerbációinak kezelése

A krónikus bronchitisz akut exacerbációinak oka összetett: vírusinfekció vagy a légszennyezés fokozódása súlyosbíthatja a krónikus légúti gyulladást,

5. táblázat: A teofillin metabolizmusa COPD-ben (\*magas, \*\*igen magas kockázat)

Fokozott	Csökken
dohányzás** antikongulzív szerek rifampicin	artériás hipoxémia (<6,0 kPa)** respiratórikus acidózis* pangásos szívbetegség* májcirrózis erythromycin** ciprofloxacin (az ofloxacin nem) cimetidin (a ranitidin nem) vírusfertőzések idős kor*

amely viszont megkönnyíti másodlagos bakteriális infekciók kialakulását (amelyek forrása a felső és alsó légúti bakteriális kolonizáció). Az akut exacerbáció súlyos tüneteit utánozhatják a következő társbetegségek: pneumónia, pneumothorax, balkamra-elégtelenség, tüdőembólia, felső légúti obstrukció, progrediáló bronchusrák, altatószer-mérgezés, cukorbetegség, éhezés, agyvérzés, stb.

Ezek kizárása legtöbbször csak kórházi-klinikai osztályon lehetséges. A COPD akut exacerbációi idején a mély légúti váladékmintákból kitenyészthető kórokozók a gyakoriság sorrendjében: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* és *Moraxella catarrhalis*. Az akut exacerbációk enyhe eseteinek spontán gyógyhajlama jó. Antibiotikus kezelés csak akkor indokolt, ha a következő négy tünet közül legalább kettő fennáll (B, 1: *Anthonisen*, 1987.):

- fokozódó mennyiségű, purulens köpet ürül,
- a tüdőfunkció romlása, a légzési panaszok súlyosbodása,
- a beteg lázas,
- leukocitózis van.

### Terápia

Jó *Haemophilus influenzae* elleni hatással rendelkező antibiotikum 7-10 napon át (béta-laktamáz gátlóval kombinált aminopenicillinek, szulfametoxazol/trimetoprim, orális, második generációs cefalosporinok, *Pneumococcusokra* is ható fluorokinolonok), (6. táblázat).

### Hörgtágítók

A fenntartó kezelés módosítása szükséges, ha az obstrukció fokozódik. A legmagasabb ajánlható adag rövid hatású béta-2-agonista adagoló aeroszorból 300-400 µg 1-2 óránként, amíg a panaszok nem eny-

hülnek (B, 1: *Karpel*, 1990.). A mellékhatások (tremor, tachikardia, szívritmus-zavarok) fokozódnak a dózis emelésével. Ugyanígy a béta-szimpatikomimetikum adagjának óvatos titrálása ajánlott, ha a beteg koronária-betegségben, balkamra-elégtelenségben szenved vagy tudomásunk van korábbi aritmiás epizódokról.

Az ipratropium bromid hatása hasonló mértékű a COPD exacerbációiban a rövid hatástartamú béta-szimpatikomimetikumokéhoz, de monoterápiaként csak akkor ajánlható, ha egy beteg esetében a béta-2-agonista aeroszol effektivitása gyenge, vagy a beteg nem tolerál nagy adagokat az utóbbi gyógyszerből.

Az ipratropium bromid maximális dózisa adagoló aeroszorból 3-4×20 µg 3-4 óránként (a gyógyszer csúcshatása lassabban épül fel és tovább tart, mint a béta-2-agonistáké). Az ATS (1995.) ajánlása szerint magasabb dózisok is adhatók (6-8×20 µg 3-4 óránként), mivel a szisztémás toxicitás veszélye csekély (B, 1: *Rebuck*, 1987., *Karpel*, 1990).

Az adagoló aeroszolókat ajánlott minden esetben kb. 600-800 ml köbtartalmú toldalékkal („spacer”) használni!

Az orális kortikoszteroidok alkalmazása a COPD akut exacerbációiban igen elterjedt, de ezen gyakorlat eredményességét csupán néhány klinikai vizsgálat támogatja (B, 2: *Emerman*, 1989., *Rubini*, 1994., *Niewoehner*, 1999., *Davies*, 1999.).

A következő esetekben ajánlott szisztémás hatású kortikoszteroid adása COPD akut exacerbációiban:

- a beteg röviddel az exacerbáció előtt hagyta abba a szteroid szedését,
- a betegnél korábban, hasonló helyzetben jó hatású volt a szteroid,
- az oxigén-szaturáció ≤90%,
- a csúcsáramlás (PEF) ≤100 liter/perc,
- a beteg nem reagál kellően a hörgtágító kezelésre.

Az ajánlott orális kortikoszteroid általában metilprednizolon: dózisa naponta 0,6-0,8 mg/testsúlykg. A beteg állapotának stabilizálódását követően meg lehet kezdeni az adag óvatos csökkentését a legalacsonyabb hatásos dóziséig, ill. a gyógyszer elhagyásáig.

### A kórházi kezelés indikációi

A COPD exacerbációinak súlyos esetei kórházi kezelést indokolnak, amelynek kritériumai a következők:

- a beteg zavart, aluszékony,
- nyugalomban légszomja van,
- a légzésszám >25/perc,
- pulzusszám >110/perc,
- mélyülő cianózis,
- az inspiratórikus segédizmok használata.

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

6. táblázat: Ajánlás a krónikus bronchitisz akut exacerbációinak antibiotikum kezelésére

Kritériumok/kockázat	Patogének	Kezelés
<b>1. Akut tracheobronchitisz</b> normális légúti funkció	általában vírusok	nem szükséges (tetracyclin vagy makrolid adása mérlegelendő – <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> ?)
<b>2. Egyszerű krónikus bronchitisz</b> FEV <sub>1</sub> >60% produktív köhögés (purulens köpet)	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> (vs. béta-laktám rezisztencia)	aminopenicillin makrolid-származék
<b>3. Szövődményes krónikus bronchitisz</b> FEV <sub>1</sub> <60% purulens köpetürítés, idős kor, évente legalább 4 exacerbáció, társbetegségek	<i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> (a béta-laktám rezisztencia általános)	kinolon, penicillin + béta-laktamáz inhibitor, II. vagy III. generációs cefalosporin, makrolidok/azalidek
<b>4. Krónikus bronchiális infekció</b> 3. + folyamatos purulens köpetürítés egész éven át	lásd fent + Enterobaktériumok, <i>Ps. aeruginosa</i>	ciprofloxacín vagy II. vagy III. generációs fluorokinolon

A tudatzavar önmagában, míg a többi tünetből ket-tő megléte indokol kórházi beutalást (C, 2: *Siafakas*, 1995.). Ugyanígy kórházi beutalás ajánlott akkor, ha a COPD exacerbációjának súlyossága az előbbinél enyhébb ugyan, de a beteg otthoni ápolása, felügyelete megoldhatatlan.

A kórházi kezelés alatt is az előbb felsorolt farmakoterápiás ajánlások az irányadóak. A kompresszoros, Venturi-elven működő porlasztókból – a típustól függően – az adagoló aeroszolban alkalmazott dózis 2-12-szeresét kell a betegnek inhalálni ahhoz, hogy a légúti hatás azonos legyen. Motoros porlasztó alkalmazása csak akkor indokolt, ha a toldalékkal kombinált adagoló aeroszol használatára a beteg képtelen. Főként a koncentrált, általában 20 ml-es üvegben tárolt béta-2-agonista oldatok hígítása és adagolása veszélyes otthoni környezetben (Magyarországon nincsen forgalomban ún. dozírozott forma), így főként a β<sub>2</sub>-receptor agonista hörgőtágítók porlasztása elsősorban kórházban ajánlott (7. táblázat).

### Folyamatos oxigén-kezelés

A tartós otthoni oxigén-kezelés súlyos, előrehaladott COPD okozta hipoxia esetén átlagosan 6-7 évvel

megnyújtja az élettartamot (A: *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group – NOTT*, 1980.). A kontrollált MRC vizsgálatban résztvevők körében a túlélés 25%-ról 41%-ra emelkedett, a naponta a 12 órát meghaladó oxigén-pótlás meggátolja a pulmonális hipertónia progresszióját, policitémia kialakulását, valamint kifejezetten javítja az életminőséget (A: *Medical Research Council Working Group – MRC*, 1981.).

A tartós otthoni oxigén-kezelést pulmonológus szakorvos javasolhatja – általában intézeti kezelést követően – akkor, ha a beteg klinikai szempontból kiegyensúlyozott állapotában, optimális farmakoterápia mellett ezt a PaO<sub>2</sub> és a SaO<sub>2</sub> értéke szükségessé teszi.

Tartós otthoni oxigén-kezelés indokolt, ha a PaO<sub>2</sub> 7,3 kPa-nál (55 Hgmm-nél) vagy a SaO<sub>2</sub> nyugalomban 85%-nál alacsonyabb. Az otthoni oxigénkezelés javallatát nem elég egy mérés eredményére alapozni, hanem legalább két, 3 hét időkülönbséggel végzett vizsgálat eredményét kell tekintetbe venni. Jóllehet a pulzus-oximetria alkalmas arra, hogy a hipoxémia fennállását kizárjuk, a tartós oxigénterápia csak a nyugalmi PaO<sub>2</sub> mérésén alapulhat, miután 30 percen át, nyugalomban, szobalevegőt lélegzett a beteg. A

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

7. táblázat: A COPD akut exacerbációinak kezelése porlasztott broncholitikumokkal<sup>1</sup>. Az aeroszol terápiát Venturi-elven működő porlasztóval célszerű folytatni, mivel az ultrahang-gerjesztésű aeroszol bronchospazmust okozhat. A kórházi felvételkor, majd ezt követően 4-6 óránként adagolt hörgőtágítók ajánlott adagjai az alábbiakban láthatóak.

**Atrovent** 0,025%-os oldat

1-2 ml (0,25-0,5 mg) + 2-3 ml fiziológiás sóoldat, naponta 4×

**Berodual oldat** (1 ml-ben 0,25 mg ipratropium bromid + 0,5 mg fenoterol)

1-2 ml + 2-3 ml fiziológiás sóoldat, naponta 4×

**Berotec**<sup>2</sup> 0,1%-os oldat

0,5 ml (2,5 mg) + 4 ml fiziológiás sóoldat, naponta 4×

**Ventolin**<sup>2,3</sup> 0,5%-os oldat

0,5-1,0 ml (2,5-5,0 mg) + 3 ml fiziológiás sóoldat, naponta 4×

Megjegyzés: <sup>1</sup>100% oxigénnel hajtott porlasztók alkalmazása hiperkapniás, respirációs acidózis tüneteit mutató COPD-ben szenvedő betegeknél ellenjavallt. <sup>2</sup>A Berotec oldat és a Ventolin kórházi, míg az Atrovent és Berodual otthoni alkalmazásra is ajánlott. <sup>3</sup>A Ventolin oldat Magyarországon nincs törzskönyveztve, egyedi importból beszerezhető.

pulzus-oximetria később az oxigén-adagolás korrekciójában segíthet.

Az olyan betegek akár felénél, akiknél az oxigénpótlást hibásan, dekompenzált állapotukban kezdeményeztük, az otthoni oxigénpótlás néhány hét után feleslegessé válhat.

A dohányzás folytatása magas biztonsági kockázatot jelent otthoni oxigén-kezelés esetén, emellett a terápia előnyei általában nem érvényesülnek, ha a beteg folytatja a dohányzást és a karboxihemoglobin-szint emelkedett marad.

Amennyiben a PaO<sub>2</sub> magasabb ugyan (7,3-8,0 kPa vagy 55-60 Hgmm között), de ennek ellenére dekompenzált pulmonális hipertenzió tüneteit észleljük, akkor a tartós otthoni oxigénkezelés mérlegelendő. Ilyenkor a kép háttérében obstruktív alvási apnoe szindróma okozta éjszakai deszaturációk gyanúja is fel kell merülnön. Az éjszakai pulzus-oximetriás mérés általában elegendő, hogy az alvás alatti artériás oxigén-deszaturációs epizódokat kimutassuk (bizonytalan esetben poliszomnográfias vizsgálat is szükségessé válhat).

Az általában orrszondán keresztül adagolt (O<sub>2</sub>-palackból percnként kb. 0,5-2,0 l, oxigénkoncentrátorból 2-4 liter) oxigénterápiát naponta legalább 15 órán át kell folytatni, hogy a klinikai tünetekre, túlélésre kifejtett előnyös hatások érvényesüljenek (A, 1: NOTT, 1980., MRC, 1981.). Oxigénpótlás mellett a vérgáznyomásokat gondosan ellenőrizni kell: a rotamétert úgy kell beállítani, hogy a PaO<sub>2</sub> 8 kPa (60 Hgmm), a SaO<sub>2</sub> 90% fölé emelkedjen anélkül, hogy a PaCO<sub>2</sub> növekedése meghaladná a 2,0 kPa-t (15 Hgmm-t).

Javasolt, hogy a tartós otthoni oxigén-kezelés hatását félévente a terápiát kezdeményező orvos ambuláns vizsgálattal ellenőrizze. A legolcsóbb oxigénforrás az O<sub>2</sub>-koncentrátor, amelyet pulmonológus szakorvos vagy annak javaslatára háziorvos írhat fel. Az oxigénpalackok bérlete olcsó ugyan és a gyors palackcsere Budapesten és a nagyobb vidéki városokban megoldott, de a nagyméretű (3 m<sup>3</sup>-es) palack is, napi 15 órán át tartó oxigénadagolás mellett, 2-3 nap alatt kiürül, így a koncentrátornál sokkal drágább.

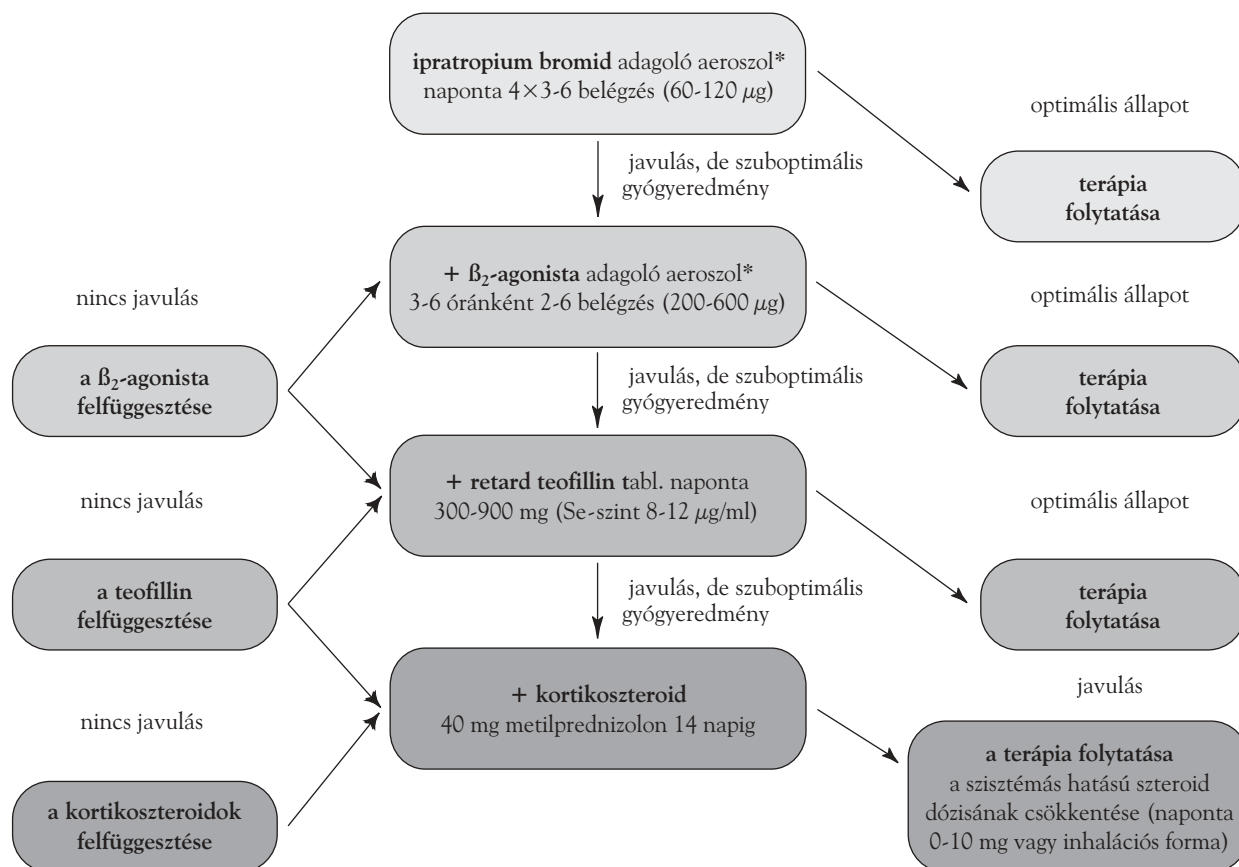
A cseppfolyós oxigénellátó-rendszerek lehetővé teszik a beteg lakáson kívüli mozgását, bérletük drága, viszont csak 10-14 nap alatt ürülnek ki (jelenleg Magyarországon ezt az oxigénforrást nem támogatja az Országos Egészségbiztosítási Pénztár). A transtracheális oxigénpótlás invazív beavatkozás Európában nem terjedt el, jóllehet az orrjáratok obstrukciója vagy refrakter hipoxémia esetén hatásosabb az előbbi adagolási módszereknél.

### Légzésrehabilitáció

A pulmonológiai rehabilitáció komplex folyamatában (állapotfelmérés, farmakoterápia, 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, 1: Casaburi, 1998., Lacasse és mtsai., 1996-1997.). Az edzési program megtervezésének és a kardiális kockázat pontos becsülésének előfeltétele az,



## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése



1. ábra: A COPD kezelési rendje a Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium 2000. évi ajánlása szerint (\*az adagoló aeroszolt a betegek lehetőleg spacer-rel használják)

hogy először kardiopulmonális terheléses vizsgálat történjen. Ezután a kondicionáló tréning, ellenőrzött feltételek mellett, akár egy pulmonológiai járóbeteg-rendelésen is folyhat. Már 6-8 hetes, hetente 3-5 alkalommal végzett, 30-45 perces kerékpárergo-

méteres vagy járószalag tréning jelentősen javíthatja a fizikai terhelhetőséget anélkül, hogy a nyugalmi légzésfunkciós értékek változnának (Casaburi, 1998.). A pulmonológiai rehabilitációról külön, részletes módszertani ajánlás készül.

## Irodalom

- Agertoft L. és mtsai.: Posterior subscapular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 12, 130-5, 1998.
- Albert R. K., Martin T. R., Lewis S. W.: Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann. Intern. Med.* 92, 753-58, 1980.
- American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Care Med.* 152, S77-121, 1995.
- Anthonisen N. R., Connett J. E., Kiley J. P. és mtsai.: Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. *The Lung Health Study. JAMA* 272, 1497-505, 1994.
- Anthonisen N. R. és mtsai.: Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 106, 196-204, 1987.
- Aubier M. és mtsai.: Effects of administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 122, 747-54, 1980.

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

- Balter M. S. és mtsai.: Recommendations on the management of chronic bronchitis. A practical guide for Canadian Physicians. Can. Med. Assoc. J. 151 (suppl.), 5-23, 1994.
- Berry R. B. és mtsai.: Nebulizer vs. spacer for bronchodilator delivery in patients hospitalized for acute exacerbations of COPD. Chest 96, 1241-1246, 1989.
- Boman G., Backer U., Larsson S. és mtsai.: Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: a report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur. J. Respir. Dis. 64, 405-415, 1983.
- Bone R. C., Pierce A. K., Johnson R. L.: Controlled oxygen administration in acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease: a reappraisal. Am. J. Med. 65, 896-902, 1978.
- Bourbeau J., Rouleau M., Boucher S.: Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Thorax 53, 477-82, 1998.
- Braun S. R., McKenzie W. N., Copeland C. és mtsai.: A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic airways disease. Arch. Intern. Med. 149, 544-547, 1989.
- Calverley P. M. A., Burge P. S., Jones P. W. és mtsai az ISOLDE Group nevében: Effect of 3 years' treatment with fluticasone propionate in patients with moderately severe COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159, A524, 1999.
- Casaburi R.: Special considerations for exercise training in chronic lung disease. In ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription (pp. 334-339), Williams Williams, 1998.
- Campbell E. J.: The J. Burns Amberson Lecture: The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. Am. Rev. Respir. Dis. 96, 626-639, 1967.
- Celli B. R., Snider G. L., Heffner J. és mtsai.: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 152, S77-120, 1995.
- Chapman K. R., Smith D. L., Rebuck A. S.: Hemodynamic effects of inhaled ipratropium bromide alone and combined with an inhaled beta2-agonist. Am. Rev. Respir. Dis. 132, 845-847, 1985.
- Collet J. O., Shapiro P., Ernst P. és mtsai.: Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156, 1719-1724, 1997.
- Devine E. C., Rearcy J.: Meta-analysis of the effects of psycho-educational care in adults with chronic obstructive pulmonary disease. Patient Education and Counseling 29, 167-178, 1996.
- Emerman C. L., Connors A. F., Lukens T. W. és mtsai.: A randomized, controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. Chest 95, 563-567, 1989.
- Failing L. J.: Pulmonary rehabilitation – physical modalities. Clin Chest Med 7, 599-618, 1986.
- Fletcher C., Peto R.: The natural history of chronic airflow obstruction. Br. Med. J. 1, 1645-8, 1977.
- Fine M. J., Smith M. A., Carson C. A. és mtsai.: Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of controlled trials. Arch. Intern. Med. 154, 2666-77, 1994.
- Fiore M. C., Bailey W. C., Cohen S. C. és mtsai.: Smoking cessation. Clinical practice guideline (no. 18), Rockville, Md., Agency for Health Care Policy and Research (no. 96-0692), April 1996.
- Fletcher C., Peto R., Tinker C. és mtsai.: The natural history of chronic bronchitis and emphysema. Oxford University Press, Oxford-New York, 1976.
- Grunsven P. M., van Schayk C. P., Derenne J. P. és mtsai.: Long-term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Thorax 54, 7-14, 1999.
- Jorenby D. J., Leischow S. J., Mitchell A. és mtsai.: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N. Engl. J. Med. 340, 685-691, 1999.
- Karpel J. P., Pesin J., Greenberg D. és mtsai.: A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. Chest 98, 835-839, 1990.
- Kerstjens H. A., Brand P. L., Hughes M. D. és mtsai.: A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. N. Engl. J. Med. 327, 1413-19, 1992.
- Kirilloff L. H., Owens G. L., Rogers R. M. és mtsai.: Does chest physical therapy work? Chest 88, 436-444, 1985.
- Kuhl D. A., Agiri O. A., Mauro L. S.: Beta2-agonists in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann. Pharmacother. 28, 1379-1388, 1994.
- Lacasse Y., Wrong E., Guyatt G. H. és mtsai.: Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 348, 1115-1119, 1996.
- Lacasse Y., Guyatt G. H., Goldstein R. S.: The components of a respiratory rehabilitation program. A systematic review. Chest 111, 1077-1088, 1997.
- Lloberes P., Ramis L., Montserrat J. M. és mtsai.: Effect of three different bronchodilators during an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1, 536-539, 1988.
- Maguire G. P., Newman T., DeLorenzo L. J. és mtsai.: Comparison of a hand-held nebulizer with metered dose inhaler-spacer combination in acute pulmonary disease. Chest 100, 1300-1305, 1991.
- Medical Research Council Working Group MRC: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet i, 681-6, 1981.
- Murata G. H., Gorby M. S., Chick T. W. és mtsai.: Aminophylline in the outpatient management of decompensated chronic obstructive pulmonary disease. Chest 98, 1346-1350, 1990.
- Mushlin A. L., Black E. R., Conolly C. A. és mtsai.: The necessary length of hospital stay for chronic pulmonary disease. JAMA 266, 80-83, 1991.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group NOTT: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. Ann Intern Med. 93, 391-398, 1980.
- O'Driscoll B. R., Taylor R. J., Horsley M. G. és mtsai.: Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet 1, 1418-1420, 1989.
- Pauwels R. A., Löfdahl C.-G., Laitinen L. A. és mtsai.: Effect of long-term inhaled budesonide in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. The EUROSCOP study. N. Engl. J. Med. 340, 1948-53, 1999.
- Postma D. S., Steenhuis E. J., van de Weele L. Th. és mtsai.: Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? Eur. J. Respir. Dis. 67, 56-64, 1985.
- Rebuck A. S., Chapman K. R., Abboud R. és mtsai.: Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. Am. J. Med. 82, 59-64, 1987.
- Rennard S. I., Serby C. W.: Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 110, 62-70, 1996.
- Rice K. L., Leatherman J. W., Duane P. G. és mtsai.: Aminophylline for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. A controlled trial. Ann. Intern. Med. 107, 305-309, 1987.
- Rubini F., Rampulla C., Nava S.: Acute effect of corticosteroids on respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction and acute respiratory failure. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149, 306-310, 1994.
- Saint S., Bent S., Vittinghoff E. és mtsai.: Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. JAMA 273, 957-960, 1995.
- Self T. H., Ellis R. F., Davies H. L. és mtsai.: Early use of oral theophylline in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients: cost containment through medical education. Drug Intell. Clin. Pharm. 19, 749-53, 1985.
- Selroos O., Löfroos A.-B., Niemistö M. és mtsai.: A course of oral prednisolone does not predict the long-term response to an inhaled corticosteroid in patients with COPD. The First Independent Multidisciplinary Meeting on COPD, Birmingham, 1998.
- Shrestha M., O'Brien T., Haddox R. és mtsai.: Decreased duration of emergency department treatment of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the addition of ipratropium bromide to beta2-agonist therapy. Ann. Emerg. Med. 8, 1206-1209, 1991.
- Siafakas N. M., Vermeire P., Pride N. B. és mtsai.: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease COPD. Eur. Respir. J. 8, 1398-1420, 1995.
- Taskin D. P., Ashutosh K., Bleeker E. R. és mtsai.: Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease: a 90 day multicenter study. Am. J. Med. 81 (suppl. 5A), 81-89, 1986.

## Böszörményi : A krónikus obstruktív légúti betegség diagnosztikája és kezelése

53. Siefkin A. D.: Optimal pharmacologic treatment of critically ill patients with obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 100, 54S-61S, 1996.
54. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS: BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 52 (suppl. 5), S1-28, 1997.
55. Thompson W. H. és mtsai.: Controlled trial of oral prednisone in out-patients with acute COPD exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 407-412, 1996.
56. Wilson D. O., Rogers R. M., Openbrier D.: Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 7, 643-56, 1986.
57. Wrenn K., Slovis C. M., Murphy F. és mtsai.: Aminophylline therapy for acute bronchospastic disease in the emergency room. *Ann. Intern. Med.* 115, 241-247, 1991.