

A terhelési tolerancia javulása tiotropium és pulmonológiai rehabilitáció kombinált alkalmazásával, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők esetében

Somfay Attila

A krónikus obstruktív tüdőbetegséget (COPD) progresszív kórlefolyás jellemzi, amely egyre súlyosabb effort dyspnoés tünetekben nyilvánul meg. A tünetek miatt csökken a terhelési tolerancia, ezért a betegek korlátozzák vagy kerülnek a fizikai aktivitást. A dyspnoe csökkentése, a beteg terhelési toleranciájának növelése, így a napi feladatok elvégezhetőségének fokozása fontos célja a COPD terápiájának.

A terhelhetőség csökkenését a légzés nehezítettsége, a kondíció elvesztése és a végtagizmok rendellenességei okozzák. A pulmonológiai rehabilitációról kimutatták, hogy fokozza a terhelési toleranciát és enyhíti a dyspnoét anélkül is, hogy a légzésfunkció javulna. A bronchodilatátorok csökkentik a légúti áramlás korlátozottságát, de nem találták egyértelműnek a fizikai terhelhetőségre gyakorolt hatásukat.

Korábbi vizsgálatok szerint az inhalációs kolinerg antagonisták hatására tartósan, legalább 24 órán át javul a légáramlás korlátozottsága és csökken a hiperinfláció, ez lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást. A tiotropium hatására javulhat az állandó intenzitású kerékpár-ergometriás terheléssel mért terhelési tolerancia is. Ezek alapján felmerült, hogy mivel a tiotropium javítja a légzésmechanikát, a beteg nagyobb intenzitással, ezáltal eredményesebben tud edzeni, és így fokozható a rehabilitáció terhelési toleranciára kifejtett előnyös hatása.

A tiotropium tartós hörgőtágulatot hoz létre szelektív, a muszkarin- (M_3 -) receptorokon kifejtett elhúzó-antagonista hatása révén, és a reggeli csúcsáramlást tekintve jobb spirometriás értékek érhetők el, mint placebóval vagy a rövid hatású, nem szelektív (M_{1-3} -receptorokon gátlóhatást kifejtő) antikolinerg ipratropium-bromiddal. Az aerob kondicionáló tréning tekintetében ezek a hatások előnyt jelenthetnek, ha a tiotropiumot a testedzés időszakában adják. A betegek hosszabb ideig és nagyobb intenzitással tudnak edzeni, ezáltal javul a végtagizomokra kifejtett élettani edzőhatás, nagyobb mértékben növekedhet a fizikai terhelhetőség.

Egyéb előnyös hatások is várhatók, ha a tiotropiumot a rehabilitáció idején alkalmazzák. A rövid hatású gyógyszerek adását kísérő gyakori mélypontok nem teszik lehetővé a légzésfunkció tartós javulását. Kimutatták, hogy a hiperinfláció és a csökkent belégzési kapacitás jelentősen korlátozhatja a fizikai aktivitás időtartamát. Valószínű, hogy a tiotropium tartós hatása kedvező változást eredményez a légzési volumenekben, ami hozzájárulhat a dyspnoe javulásához.

A vizsgálat célja: A 25 hetes, többcentrumos, kettős vak, párhuzamos csoportos vizsgálat célja az volt, hogy eldöntsék, vajon a tiotropium a placebónál nagyobb mértékben képes-e fokozni a terhelési tolerancia, a dyspnoe és az egészséggel összefüggő életminőség javulását COPD-ben szenvedő, pulmonológiai rehabilitációban részt vevő betegek csoportjában. A vizsgálatban értékelték azt is, hogy a tiotropium adása mellett a rehabilitációs program befejezése után megmarad-e az elért javulás.

Vizsgálati módszerek: A napi 18 μ g tiotropiummal és a placebóval kezelt csoportokba 1:1 arányban választották be a betegeket. A tiotropiumot és a placebót azonos küllemű szárazpor-kapszula formájában biztosították, amelyet a betegek reggel inhaláltak. Megengedték a korábban rendelt inhalációs szteroidok és orális szteroidok alkalmazását. Minden beteg kapott adagolás aeroszolban albuterolt, amelyet szükség szerint alkalmazhattak az akut tünetek enyhítésére. Nem engedték meg más béta-agonisták (hosszú és rövid hatású) és inhalációs antikolinerg szerek (kivéve a vizsgált gyógyszer) használatát.

Beválasztás kritériumok: A COPD klinikai diagnózisa, a FEV₁ (erőltetett kilégzési másodperctérfogat) a

Tiotropium hatására tartósan, legalább 24 órán át javul a légáramlás korlátozottsága és csökken a hiperinfláció, ez lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást.

Kivonat ismertetés. A teljes közlemény: Casaburi R, et al. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. Chest 2005;127:809-17.

Levelezési cím: dr. Somfay Attila, Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Tüdőgyógyászati Tanszék; H-6772 Deszk, Alkotmány u. 36. E-mail: somfay@deszk.szote.u-szeged.hu

referenciaérték $\leq 60\%$ -a és a FEV_1 a forszírozott vitálkapacitás (FVC) $\leq 70\%$ -a. A betegek legalább 40 évesek voltak, és az anamnézisében dohányzás szerepelt (>10 csomag/év). Minden betegnek alkalmasnak kellett lennie a pulmonalis rehabilitációra. Kizárták a vizsgálatból azokat, akik a COPD mellett más, jelentős betegségben is szenvedtek.

A vizsgálat menete: Az első vizit alkalomával légzésfunkciós mérést végeztek (PFT), és fokozatosan növekvő intenzitású, futószőnyeges terhelés során megállapították a betegek maximális terhelhetőségét. A terhelést 1,28 km/h sebességgel kezdték emelkedő nélkül. A beteg három percet gyalogolt ezzel a sebességgel, majd percnként 0,8 km/h-val növelték a sebességet, és arra biztatták, hogy folytassa a gyaloglást, ameddig csak tudja. A vizsgálatot akkor fejezték

be, ha tünetek jelentkeztek, vagy kétségek merültek fel a biztonságosságra vonatkozóan (vagyis ischaemiás EKG-változások jelentkeztek). Egy hét múlva PFT és állandó intenzitású (CWR) futószőnyeges terhelés történt a fokozatosan növelt terhelés mellett elért maximális sebesség 80%-ával, majd a betegeket véletlen módszerrel két csoportba sorolták és ezt követően a vizsgálat végéig tiotropiumot vagy placebo-t kaptak naponta egyszer a reggeli órákban. Ekkor kerültek be a betegek a négyhetes bevezető fázisba, amelynek végén ismét PFT és CWR futószőnyeges terhelés történt, majd kezdődött a rehabilitáció. Ennek során a betegek

az alsó végtagot edző aerob gyakorlatokat végeztek hetente háromszor, nyolc héten át. Az utolsó tréning után ismét PFT és CWR futószőnyeges terhelés történt, majd folytatták a vizsgálat szer alkalmazását a 12 hetes utánkövetés időszakban. A rehabilitáció befejezésekor és a 12 hetes követési időszak végén ismét CWR futószőnyeges terhelési próbát végeztek. Az első kivételével mindegyik terhelési próba a vizsgált gyógyszer inhalációja után 90 perccel történt.

A CWR során mérték a gyaloglással töltött időt (toleranciaidő), valamint a dyspnoe és lábfáradás mértékét a módosított Borg-skála alapján, és pulzoximetriával az oxigénszaturációt. A terhelési próba abbahagyása esetén azonnal megkérdezték a betegeket az okról.

A pulmonológiai rehabilitációs programot standardizálták az alsó végtag előre meghatározott edzésprogramja és mintája szempontjából. A szalag sebességét a maximális terhelésnél elért sebesség 70%-ára állították, és ezen edzett a beteg 30 percen át, heti három alkalommal. Ha nem bírta 30 percig folyamatosan, négy részre bontották, köztük 5–10 perces pihenéssel. Ha könnyen teljesítette, növelték a sebességet.

A dyspnoét a kezdeti és az átmeneti dyspnoeindex (TDI) alapján, az egészséggel összefüggő életminőséget a St. George's respirációs kérdőív (SGRQ) segítségével értékelték. A betegek naplójában jegyezték fel az albuterol szükség szerinti használatát.

Eredmények: Összesen 108 beteget soroltak be véletlen módszerrel és 17 beteget zártak ki a protokoll megsértése miatt.

A tiotropiumcsoportban a FEV_1 a referenciaérték 33%-ának, a placebo csoportban 36%-ának felelt meg. A két csoportban hasonlóan alakult a terhelési idő a fokozatosan növelt terhelés során, és átlagosan kilenc percnél adódott, a maximális sebesség átlaga pedig 4,64 km/h volt.

A CWR futószőnyeges terhelési próba során a tiotropiummal kezelt betegek esetében szignifikánsan hosszabb volt a toleranciaidő a placebo csoportéhoz képest, mind a nyolchetes rehabilitáció, mind pedig a rehabilitációt követő 12 hetes utánkövetési idő végén. A különbség átlaga 5,35 perc ($p=0,025$), illetve 6,6 perc ($p=0,018$) volt. Négy beteg esetében találták igen hosszúnak (>50 perc) a toleranciaidőt a rehabilitáció végén, mind a négy beteg tiotropiumot kapott.

A rehabilitáció után a toleranciaidő növekedésének átlaga 80% volt a tiotropiumcsoportban, és mindössze 57% a placebo csoportban, tehát a tiotropium fokozta a pulmonalis rehabilitáció hatékonyságát. Ennek további bizonyítékát adta a toleranciaidők átlagának aránya (tiotropium/placebo), ami 1,16-ról 1,32-ra nőtt.

A dyspnoe és lábfáradás meghatározására alkalmazott Borg-pontszám átlaga a terhelés végén hasonló volt a két csoportban, annak ellenére, hogy a tiotropiumcsoport tagjai hosszabb ideig végezték a terhelést. A szaturáció értékeiben sem volt különbség.

A tüdőfunkciót tekintve tiotropiummal kezelt betegek esetében nagyobbak találták a reggeli gyógyszeradás előtti FEV_1 -et, mint a placebo csoport tagjai esetében minden vizsgálati napon. A tiotropiumkezelés hatására szignifikánsan nőtt a gyógyszeradás utáni FVC minden vizsgálati napon a placebohoz képest. A spirometriás értékek javulását alátámasztotta a reggeli és az esti csúcsáramlási értékek megfelelő javulása is.

A dyspnoe és az egészséggel összefüggő életminőség pontszámaiban is a tiotropiumcsoportban észleltek klinikailag jelentős javulást, míg a placebóval kezeltékben a javulás mértéke nem volt szignifikáns.

A tiotropiummal kezelt betegek átlagosan napi egygyel kevesebb alkalommal szorultak a rohamoldó albuterolra, mint a placebóval kezelt betegek a 25 hetes kezelés során. A szükség szerinti gyógyszerhasználat különbsége a két csoport között statisztikailag szignifikáns volt ($p<0,05$).

A nemkívánatos események kis gyakorisággal és azonos arányban fordultak elő a két kezelési csoportban.

Következtetések: A tiotropiummal kezelt COPD-s betegek szignifikánsan hosszabb ideig bírták a terhelést a rehabilitáció befejezésekor, mint a kontrollcsoport tagjai. A tiotropiumcsoportban a jobb terhelési tole-

Az aerob kondicionáló tréning tekintetében előnyt jelenthet, ha a tiotropiumot a testedzés időszakában adják.

A tiotropiummal kezelt betegek esetében nagyobbak találtak a reggeli gyógyszeradás előtti FEV_1 -et, mint a placebo csoport tagjai esetében minden vizsgálati napon.

rancia fennmaradt a rehabilitáció befejezése után 12 héttel is, míg a placebo csoportban enyhe csökkenés következett be. A tiotropium alkalmazásakor javultak a spirometriás értékek, az egészségi állapot, enyhült a dyspnoe, és ezek a kedvező változások a rehabilitáció utáni követéses időszakban is fennmaradtak.

Számos irodalmi áttekintés és szakmai irányelv foglalt állást a pulmonológiai rehabilitációs program komponenseinek hatékonyságáról. Bár mindegyikben említik a terheléses tréninget, a táplálkozást és a betegoktatást, ritkán szólnak a légúti obstrukció bronchodilatátorok alkalmazásával történő csökkentésének a jelentőségéről. A légáramlás korlátozottságának és a légutak ellenállásának a csökkentésével mérsékelhető a hiperinfláció és a levegő csapdába kerülése a tüdőben. A hiperinfláció csökkentése lehetővé teszi a légzési térfogat növekedését terhelés közben, ezáltal csökken a munkateljesítmény légzésnek tulajdonítható korlátja.

Bár nyilvánvaló, hogy indokolt a bronchodilatátorok alkalmazása a dyspnoe csökkentése és a terhelhetőség javítása érdekében, nem egyértelműek a kontrollcsoportos klinikai vizsgálatok eredményei. A bronchodilatátorokkal végzett korábbi vizsgálatok hátrányának tekinthető a kis betegszám, a nyílt tervezés és a többféle, különböző terheléses módszer elfogadott standard nélküli alkalmazása.

Korábban kimutatták, hogy a tiotropium 24 órán át csökkenti a hiperinflációt és kerékpár-ergometria során javítja a terhelési toleranciát. Az aerob testedzést tekintve előnyös lehet az edzés idején adott tiotropium. A tüdőtérfogat javulása elegendő lehet ahhoz, hogy lehetővé tegye a betegek hosszabb ideig tartó és na-

gyobb intenzitású edzését, ezzel fokozva az edzésprogram előnyös hatásait.

Jelen vizsgálatban a rehabilitáció jelentősen javította a terhelési toleranciát mindkét csoportban, de a tiotropiummal kezeltékben szignifikánsan nagyobb előnyt észleltek. Ezek szerint a tiotropium erősítette a rehabilitációs edzésprogram hatásosságát. A rehabilitáció után 12 héttel mindkét csoportban kimutatható volt a terhelési tolerancia előnyös változása, de a tiotropiumcsoportban jobb terhelhetőséget igazoltak a placebót szedőkhöz képest. A hosszú hatású antikolinerg tiotropium előnyös additív hatása a dyspnoe és az életminőség pontszámaiban, valamint a napi rohamoldóigényben is megmutatkozott a COPD-s betegek rehabilitációjában.

Összefoglalva elmondható, hogy a pulmonalis rehabilitáció és a tiotropium kombinációja jobb eredményt hozott, mint a pulmonalis rehabilitáció önmagában. Tiotropium adása mellett a pulmonalis rehabilitáció hatásossága legalább három hónapig fennmaradt, miközben a kontrollcsoportban rosszabbodás jelentkezett, különösen a légszomj megélésének tekintetében. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázásához, hogy más, hosszú hatású bronchodilatátorokkal is elérhető-e hasonlóan kedvező eredmények, illetve a hosszú hatású hörgőtágítók kombinációja tovább fokozhatja-e a pulmonológiai rehabilitáció előnyös hatásait.

A tiotropium alkalmazásakor javultak a spirometriás értékek, az egészségi állapot, enyhült a dyspnoe, és ezek a kedvező változások a rehabilitáció utáni követéses időszakban is fennmaradtak.



A Fővárosi Péterfy Sándor Utcai Kórház és Rendelőintézet (1076 Budapest, Péterfy Sándor u. 8–20.) felvételt hirdet a VII. kerületi reumatológiai szakrendelőbe, szakorvosi munkakör betöltésére.

Bérezés: Kjt. szerint.

Az állás azonnal betölthető.

Jelentkezés: dr. Havasi László orvos igazgatónál a (1) 461-4705 telefonszámon.