

# A tiotropium hatása a tüdő-hiperinflációra, a terhelési toleranciára és a dyspnoéra COPD-ben

A tiotropium naponta egyszer adagolandó, inhalációs antikolinerg gyógyszer (a muszkarin-receptorok  $M_3$ -as altípusának szelektív antagonistája), alkalmazása tartós bronchodilatációt eredményez, ami a krónikus obstruktív légúti betegségben (COPD) szenvedő betegek életminőségét jelentősen javítja.

## A vizsgálat felépítése

### Célkitűzés

A szerzők annak a hipotézisüknek igazolására végezték el a vizsgálatot, miszerint a tartós hatású tiotropium-kezelés hatására fokozódik a kilégzési áramlás mértéke, csökken a tüdők nyugalmi és terhelés alatti hiperinflációja, ennek következtében enyhül a terhelési dyspnoe.

### Vizsgált személyek

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő 187, 40–70 év közötti beteget soroltak be a vizsgálatba, akik a vizsgálatot megelőzően legalább hat hete és a vizsgálat alatt mindvégig klinikailag stabil állapotban voltak. A nyugalmi  $FEV_1$ -érték átlagosan a referenciaérték 44%-a, a pletizmográfiaival meghatározott funkcionális reziduális kapacitás (FRC) pedig átlagosan a referenciaérték 160%-a volt.

### Kísérő kezelés

A vizsgálat alatt minden, a COPD kezelésére használatos, a beteg állapotát stabilizáló gyógyszer alkalmazása megengedett volt, kivéve az inhalációs bronchodilatátorokat, amelyek közül a  $\beta_2$ -receptor-agonisták szedését egy héttel, az antikolinerg szereket egy nappal a beválogatás előtt beszüntették. Szükség esetén inhalációs salbutamol alkalmazhattak a betegek, de a vizitek előtt legkevesebb hat órával ez nem volt megengedett.

### Vizsgálati terv

Tizenkét centrumban, randomizált, kettős vak, placeboval kontrollált, párhuzamos csoportok összehasonlításával végzett vizsgálat.

### Kezelés

A betegeket két csoportba osztották, az első csoportban 96 beteg 18  $\mu\text{g}$ /nap tiotropiumot, a második csoport 91 betege placebo-t kapott. A vizsgálatot hat hétig folytatták, amelyet kéthetes bevezető periódus előzött meg.

### Vizsgálatok

A 15 napos bevezető szakban, majd a vizsgálat alatt légzésfunkciós tesztekkel végezték: test-pletizmográfiát, spirometriát, valamint meghatározták a diffúziós kapacitást és a terhelési toleranciát. Ez idő alatt minden beteg esetében mérték a maximális terhelhetőséget fokozatosan növekvő ellenállással szemben végzett, tünetlimitált, kerékpár-ergometriás teszttel.

A vizsgálati periódusban a maximális oxigénfelvétel 75%-át elérő, állandó kerékpár-ergometriás terhelés mellett határozták meg a terhelési toleranciát. Regisztrálták a légzésfunkciós értékeket és a terhelési dyspnoe-pontszámokat.

A terheléses vizsgálatot a gyógyszer alkalmazása előtt, a légzésfunkciós vizsgálatokat a gyógyszer bevétele előtt és után végezték el, az inspirációs kapacitást (IC) a terhelés során kétpercenként mérték. Az alpméréseket öt nappal az első gyógyszeradag bevétele előtt végezték el, majd a 0., 21. és 42. napon megismételték.

## Eredmények

### Nyugalmi tüdővolumenek

Korábbi vizsgálatokkal összehangban a  $FEV_1$  értéke a tiotropiumot kapott betegek csoportjában valamennyi időpontban nőtt a placebohoz képest (a tiotropium bevétele előtti érték 0,12 l-rel, a gyógyszerbevitel utáni érték 0,22 l-rel volt nagyobb, mint a placebo esetében). A leglényegesebb megfigyelés a tüdő nyugalmi hiperinflációjának csökkenése volt. A tiotropium előtt és után mért inspirációs kapacitás, reziduális volumen (RV) és funkcionális reziduális kapacitás a placebohoz képest kedvezően változott a 21. és a 42. napon (a tiotropium szedését követően az inspirációs kapacitás 0,24 l-rel emelkedett, a reziduális volumen 0,56 l-rel, a funkcionális reziduális kapacitás 0,45 l-rel csökkent). A 42. napon már a teljes tü-

Kivonatos ismertetés. Az eredeti közlemény megjelent: O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoe and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.

dőkapacitás (TLC) értékének csökkenése is szignifikáns lett a tiotropium bevétele előtt és után is a placebohoz viszonyítva.

### Terhelési tolerancia

Tiotropium hatására nőtt a betegek állóképessége – közel egy perccel tovább bírták a terheléses vizsgálatot –; ez az érték 21%-kal haladta meg a placebo-csoportban mért időtartamot. Míg a tüdővolumen javulása már az első dózis után elérte a maximumát és fennmaradt az egész vizsgálat során, addig az állóképesség fokozatosan javult. Ezt a tendenciát nem lehetett a placebo-csoport betegeinél kimutatni, ami azt jelenti, hogy nem egyszerűen a tréning hatásáról van szó.

### Működő tüdővolumenek a terhelés alatt

A COPD-s betegeknél terhelés alatt fokozódik a hiperinfláció a nyugalmi értékekhez viszonyítva. A tiotropium hatására a dinamikus hiperinfláció mértéke kisebb lett mindegyik vizsgálati időpontban a placebohoz képest. Az inspirációs kapacitás 150–200 ml-rel növekedett a kezelt csoport betegeinél, ez szignifikánsan nagyobb volt a terheléses vizsgálat kezdetén, közben és a végén is, mint a placebo-csoportban.

Az egy légvétellel belégzett levegő – légzési volumen – mennyisége szignifikánsan nagyobb lett terhelés alatt a tiotropiummal kezelt betegeknél. Mivel a légzésszám a terhelés hatására körülbelül azonos mértékben emelkedett a két csoport betegeinél, a kezelt csoportban a

### RÖVIDÍTÉSEK

FEV<sub>1</sub>: az erőltetett kilégzés első másodpercében kilégzett levegő mennyisége.

FRC (functional residual capacity): nyugodt kilégzés végén a tüdőben maradt levegő térfogata.

IC (inspiratory capacity): a nyugalmi kilégzési állapotból maximálisan belélegezhető levegő térfogata. A nyugalmi légzési volumen és az inspirációs rezerv volumen összege.

RV (residual volume): a forszírozott kilégzés végén a tüdőben maradt levegő mennyisége.

TLC (total lung capacity): a maximális belégzés végén a tüdőben lévő levegő mennyisége.

Működő tüdővolumenek: a belégzés és a kilégzés végén mérhető levegőtérfogatok.

percventiláció is szignifikánsan növekedett a placebo-csoporthoz képest minden vizsgált időpontban. Az inspirációs rezervvolumen szintén emelkedett.

### Dyspnoe

A terhelési dyspnoe szignifikánsan csökkent a tiotropium hatására a placebohoz viszonyítva (a Borg-skálán 0,9 egységgel csökkent). Az úgynevezett tranzicionális dyspnoe indexe átlagosan 1,7 egységgel javult. A tiotropium-csoportban jó korrelációt lehetett kimutatni az inspirációs kapacitás és a teljesítőképesség fokozódása, valamint a munkadyspnoe intenzitásának csökkenése között.

## Kommentár

**A** tartós hatású hörgőtágítók (a tiotropium és a tartós hatású  $\beta$ -mimetikumok) fontos szerepet játszanak a klinikailag stabil COPD lépcsőzetes terápiájában, monoterápiában és egymással kombinálva is. Kettős vak, kontrollcsoportos vizsgálatok eredményei szerint a hosszú hatású antikolinerg tiotropium nagyobb mértékben csökkenti a dyspnoét, növeli a FEV<sub>1</sub>-et, csökkenti az akut hörgőtágító-szükségletet és csökkenti az exacerbatiók előfordulását a placebohoz és a rövid hatású antikolinerg ipratropiumhoz viszonyítva. Placebóval összehasonlítva hatékonyabban javítja az életminőséget. A cikk-

ben ismertetett funkcionális paraméterekre gyakorolt hatását viszont eddig ilyen alaposan nem vizsgálták. A COPD enyhe eseteiben szükség esetén a rövid hatású hörgőtágítók (ipratropium, salbutamol), súlyosabb esetben emellett a tiotropium vagy tartós hatású  $\beta$ -stimulánsok (salmeterol, formoterol) alkalmazását javasolják. Újabban felmerült, hogy a terápia kezdetekor már érdemes a tiotropiumot preferálni, súlyos esetben a tiotropium és tartós hatású  $\beta$ -mimetikum kombinációját alkalmazni (1).

**dr. Nagy László Béla**  
Szent Ferenc Kórház, Miskolc

### IRODALOM

1. Tashkin DP, et al. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004;125:249-59.