

Krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők tünethatárolt terhelési toleranciájának nyolc órán át tartó javulása

A naponta egyszer adott tiotropium hatásának vizsgálata

A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek állapotromlását a légzésfunkciós paraméterek nem fejezik ki teljes mértékben. A rutin tüdőfunkció-mérésén túl, a funkcionális állapot árnyaltabb méréséhez és a terápiás intervenciók hatékonyabb megítéléséhez az American Thoracic Society és az American College of Chest Physicians közös álláspontot alakított ki: klinikai terheléses vizsgálat során a terheléses dyspnoe és a terheléses intolerancia standardizált mérése szükséges a betegek rokkantsági állapotának jellemzésére. Számos tanulmány igazolta, hogy – a dyspnoe és a kifáradási idő mellett – a terhelés alatti tüdőterefogat-változások mérése hasznos kiegészítő adatokat szolgáltat a betegek állapotának megítélésében.

A kerékpár-ergometria során mért kifáradási idő mint elsődleges végpont kiválóan alkalmas a hörgőtágítók hatásának megítélésére. A szerzők egy korábbi multicentrikus, multinacionális vizsgálatban igazolták, hogy a hathetes, napi egyszer adagolt 18 µg tiotropiumkezelés után, a gyógyszer bevitelét követően 2,25 óra múlva mért tünethatárolt, szubmaximális konstans terheléses teszt során nő az inspiratorikus kapacitás (IC), csökken a dyspnoe, a kifáradási idő pedig 105 ± 40 másodperccel javul. E biztató eredmények alapján a jelen vizsgálatban elsődlegesen azt vizsgálták, hogy a kísérletes eredmények reprodukálhatók-e krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők nagyobb számú csoportjában is, ami megerősítheti a tiotropium hatékonyságát és a terheléses vizsgálat alkalmasságát. Mivel a tiotropium hosszú hatású, napi egyszer adagolandó gyógyszer, érdemesnek tűnt azt is vizsgálni, hogy a tiotropium terhelhetőséget fokozó hatása kiterjed-e a teljes napi aktív időszakra (reggel 8 és délután 5 óra között). Ezért a hathetes kezelés végén a gyógyszer bevétele után nyolc órával is végeztek terheléses vizsgálatot.

Betegek és módszerek

A vizsgálatban azok a 40–75 év közötti, COPD-ben szenvedő betegek vettek részt, akiknek a referencia- FEV_{1-} (forszírozott kilégzési másodperctérfogat) ér-

tékét 65% alattinak, a referencia-FRC- (funkcionális reziduális kapacitás) értékét 120% felettinek mérték.

A vizsgálat alatt a betegek használhatták korábbi gyógyszereiket, csupán az antikolinerg szereket kellett elhagyniuk. Az első alkalommal részletes légzésfunkció-vizsgálatra (spirometria, pletizmográfia, diffúziós kapacitás) és tünethatárolt maximális kerékpár-ergometriára került sor. Ezt követően – az itt mért maximális teljesítmény 75%-án – végeztek konstans kerékpár-ergometriát a kifáradásig. A konstans terheléses tesztet két alkalommal megismételték, hogy az értékeléskor kizárhassák a tanulási effektus zavaró hatását. A második teszt értékeit tekintették kiindulási referenciának.

A placebót vagy a 18 µg tiotropiumot reggel 8–9 óra között adták. A 0., 21. és 42. kezelési napon a gyógyszer adása előtt és a bevétel után 80 perccel vizsgálták a légzésfunkciót, majd a dozírozás után 2,25 órával konstans terheléses vizsgálat következett. A 42. napon a konstans kerékpár-ergometriát a gyógyszer bevétele után nyolc órával is megismételték. A terheléses teszt során – ventilációs és metabolikus paraméterek mellett – mérték a kifáradási időt, az inspiratorikus kapacitást és a 10 pontos Borg-skála alapján a dyspnoét és a láb fáradást. Az értékelésnél az elsődleges végpont a 42. napon a dozírozás után 2,25 órával mért kifáradási idő volt.

Eredmények

Kétszázhatvanegy beteget randomizáltak (131 tiotropium, 130 placebo), közülük 241 fejezte be a vizsgálatot. A 20 kiesett személy között (egy tiotropium, 19 placebo) a leggyakoribb ok a betegség progressziója volt (mind a 12 a placebo csoportban volt).

A tiotropiummal kezelték körében a légzésfunkciós paraméterek közül a FEV_{1-} , a forszírozott és a lassú vitálkapacitás, valamint az inspiratorikus kapacitás értéke jelentősen nőtt, míg a funkcionális reziduális kapacitás és a reziduális volumen (RV) szignifikánsan csökkent.

A tiotropiumcsoportban a terhelés során mért kifáradási idő már az első dózis után is jelentősen javult, majd a kezelés után három héttel tovább nőtt, s hat hét után is

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: François Maltais, Alan Hamilton, Darcy Marciniuk, Paul Hernandez, Frank C Scierba, Kai Richter, Steven Kesten, Denis O'Donnell. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1168-78.

megmaradt. A placebo csoportban lényeges változást nem észleltek. Valamennyi időpontban a kifáradási idő szignifikánsan magasabb volt a tiotropium csoportban a placebo csoporthoz képest.

Az elsődleges végpontot illetően (42. nap, 2,25 órával a gyógyszer bevétele után) a kifáradási idő $235,5 \pm 57,7$ (átlag \pm SE) másodperccel volt hosszabb a placebo csoportnál ($p=0,0001$).

A vizsgálat végén mért kifáradási idő, nyolc órával a gyógyszer bevétele után, $171,1 \pm 57,9$ másodperccel volt hosszabb a placebohoz képest ($p=0,0035$).

A tiotropiummal kezeltéken az effort dyspnoe intenzitása jelentősen kisebb volt mind 2,25 órával (21. és 42. nap), mind nyolc órával (42. nap) a gyógyszer bevétele után mérve, a placebo csoporthoz képest. A terhelés után öt percig mért megnyugvási időszakban is a dyspnoe intenzitása gyorsabban csökkent a tiotropium csoportban.

A kiindulási terheléses vizsgálatban a dyspnoe foka mindkét csoportban nagyobb bizonyult a lábfáradás mértékénél. A kezelés során a tiotropiummal kezeltéken a terhelés végén mért légzési diszkomfort intenzitása kevesebb volt, mint a lábfáradásé. Ezzel szemben a placebo csoportban a terheléses limitációt eredményező dyspnoe Borg-értéke meghaladta a lábfáradásét.

A tiotropium jelentősen befolyásolta a terhelést behatároló tünet okát azzal, hogy kevesebb beteg jelzett dyspnoe miatti kifáradást; nőtt azok aránya, akik lábfáradást jelöltek meg kifáradásuk okaként.

A terhelés alatt mért tüdőterfogatok közül az IC, az inspiratorikus rezervolumen és a légzési térfogat (V_T) jelentősen nőtt mind 2,25, mind nyolc órával a tiotropium bevétele után mérve, a placebo csoporthoz képest. A megnyugvási periódusban is gyorsabb volt az IC-növekedés a tiotropium csoportban.

Jelentős mellékhatást nem észleltek. Leggyakoribb panaszként a tiotropium csoportban szájszárazság (6,1% versus 3,8% placebo) és fejfájás (6,1% versus 3,8% placebo) fordult elő.

Összesen 1735 terheléses vizsgálatra került sor. Húsz betegnél (11 a tiotropium csoportban és kilenc a placebo csoportban) észleltek terheléssel kapcsolatos szövődeményt, de ezek egyike sem volt súlyos esemény.

Megbeszélés

A COPD kezelésében kitüntetett szerep jut az effort dyspnoe csökkentésének és a terhelhetőség javításának. A betegek végzett vizsgálatban a hathetes, napi 18 μ g tiotropium adása mellett jelentősen csökkent a nyugalmi és a terhelés alatti hiperinfláció, valamint a terhelés során fellépő fulladás mértéke, továbbá javult a fizikai terhelhetőség is a gyógyszer bevétele után 2,25 órával. Ez megerősítette a tiotropium egy korábbi vizsgálatban már igazolt, terhelhetőséget javító hatását.

A vizsgálat több új információt is szolgáltatott:

- a tiotropium kedvező hatása a hiperinflációra, az effort dyspnoe-ra és a fizikai terhelhetőségre a gyógyszer bevétele után nyolc óra múlva is fennáll;

- a tiotropium effort dyspnoe-t csökkentő hatása eredményeként a terhelhetőséget limitáló ok is változik: csökken a légzési diszkomfort és nő a lábfáradás szerepe.

Bár korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a légzésfunkciós értékek jelentős javulása a tiotropium adása után 24 óra után is fennállnak, de a terhelhetőség javulását a későbbi időpontban még nem vizsgálták. Így a gyógyszer alkalmazása mellett szóló érvek köre kibővült, mivel a légzésfunkció javításán túl a fizikai terhelhetőség és a terhelésre fellépő fulladás tartós javulását is igazolták a vizsgálattal. Az eredmények klinikai relevanciáját fokozza, hogy a komplex javulás a napi aktivitás fő időszakára esik.

Egy másik vizsgálatban hasonló kísérletes elrendezésben elemezték már a hosszú hatású β_2 -agonista salmeterol hatását is a fizikai terhelhetőségre. Logikus megközelítésnek tűnik a jövőben megvizsgálni a két különböző támadáspontú, hosszú hatású hörgőtágító hatását a terhelési toleranciára, analizálva a kombinációs terápiától várható additív hatásokat.

A krónikus légúti obstrukcióban szenvedő betegek csökkent terhelhetősége nem magyarázható csupán az effort dyspnoe-ival. A tüneti limitációban a lábfáradás is meghatározó szerepet játszik. A tiotropium hatására több beteg jelölte meg a terhelés megszakításának okaként a tovább már nem tolerálható lábfáradást, mint a nehézlégzést.

Kommentár

A vizsgálat igazolta, hogy a krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők kezelésében a komplex, integratív megközelítés szerepe kiemelkedő jelentőségű: a korábban kizárólagosan preferált nyugalmi légzésfunkciós paraméterek (főleg a FEV_1) változásán túl a terhelhetőséget behatároló légzésmechanikai és vázizomzati komponensek szimultán nyomon követése a terápiás intervenciók hatékonyságának árnyaltabb megítélését teszi lehetővé. A vizsgálat nagy horderejét az adja, hogy a COPD kezelésének racionálisabb útját világítja meg: a hatékony hörgőtágító kezeléssel javul a fizikai terhelhetőség, csökken az effort dyspnoe és előtérbe

kerül a lábfáradás terhelést limitáló szerepe. Krónikus obstruktív tüdőbetegségben a közismerten gyenge vázizomfunkciót pedig kedvezően befolyásolja a dinamikus tréning – a rehabilitáció leghatékonyabb eleme –, így tovább javítható a betegek napi aktivitása, ezáltal életminősége. Ez a felismerés is közrejátszik abban, hogy a krónikus obstruktív tüdőbetegséget – szemben a korábbi negatív vizsgálatokkal – ma már kezelhető betegségként említik.

dr. Somfay Attila

Szegedi Tudományegyetem,
Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk