

A tiotropiumterápia cardiovascularis biztonságossága krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD)

OSZTOVITS JÁNOS DR.^{1, 2} ■ FEHÉR JÁNOS DR.³

¹Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, III. Belgyógyászati Osztály, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésében a rövid hatástartamú antikolinerg ipratropium bromid több mint 20 éves múltra tekint vissza. Az újabb vegyület, a hosszú hatású antikolinerg tiotropium 2002 óta elérhető, és használatával jelentős légzésjavító hatás figyelhető meg: napi egyszer adott dózis mellett fenntartottan javul a légzésfunkció, a fizikai terhelhetőség, csökkennek a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) exacerbációs epizódjai és javul az életminőség.

Az elmúlt években számos tanulmány vizsgálta a tiotropium hatásosságát és biztonságosságát különböző szempontok alapján, és a cardiovascularis nemkívánatos események előfordulásával kapcsolatban egymásnak ellentmondó eredmények jelentek meg. A tiotropiumkezelés és a cardiovascularis rizikó összefüggéseinek tisztázására az eddigi vizsgálatok eredményeit összegző,

átfogó elemzés jelent meg a *Chest* 2010. januári számában [1].

A szerzők összegezték a 2008. szeptemberig befejeződött, összesen 30 placebokontrollált, kettős vak vizsgálat eredményeit, amelyekben krónikus obstruktív tüdőbetegek vettek részt, és legalább 4 hétig tiotropiumterápiában részesültek. Minden vizsgálatban azonosak voltak a beválasztási kritériumok: 40 év feletti felnőttek, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedők, spirometriás vizsgálattal igazolt $FEV_1 < 70\%$, legalább 10 csomagév dohányzás az anamnézisben. Nem kerülhettek a vizsgálatokba az alábbi betegségben szenvedők: asthma bronchiale, prostatahypertrophia, Vater-papilla-szűkület, glaucoma, valamint az előző három évben szívégtelenség miatt vagy az előző egy évben szívinfarktus miatt kórházi kezelésben részesült, illetve szívritmus-

1. táblázat | A nemkívánatos események előfordulása a placebo- és a tiotropiumcsoportban

	Placebocsoport n = 8699		Tiotropiumcsoport n = 10 846		
	No.	IR	No.	IR	RR
1. Nemkívánatos esemény, összes	5680	151	6793	143	0,89*
1.1. Kardiális nemkívánatos esemény, összes	788	7,23	867	6,64	0,91
1.1.1. Ischaemiás szívbetegség	290	2,53	322	2,36	0,93
1.1.2. Szívelégtelenség	261	2,26	252	1,82	0,82*
2. Súlyos nemkívánatos esemény	2203	24	2484	22	0,94*
2.1. Súlyos kardiális nemkívánatos esemény, összes	482	4,25	468	3,44	0,83*
2.1.1. Súlyos ischaemiás szívbetegség	204	1,76	200	1,45	0,83
2.1.2. Súlyos szívelégtelenség	170	1,46	164	1,18	0,83
3. Halált okozó nemkívánatos esemény, összes	477	4,10	476	3,44	0,88*
3.1. Halált okozó kardiális esemény, összes	105	0,89	93	0,66	0,77
3.1.1. Halált okozó ischaemiás szívbetegség	33	0,28	25	0,18	0,64
3.1.2. Halált okozó szívelégtelenség	41	0,35	47	0,34	1,01

IR = (incidence rate) előfordulási arány; RR = (rate ratio) a két csoport előfordulási arányainak hányadosa; * $p < 0,05$

zavar miatt gyógyszeres terápiában részesülő betegek. A vizsgálatokba bekerülhettek az egyidejűleg rövid vagy hosszú hatású béta-agonista-, teofilin- és/vagy inhalációs szteroidterápiát kapó betegek.

Összesen 19 545 beteg vett részt a vizsgálatokban, ebből a randomizálás során 8699 beteg kapott placebót, 10 846 beteg tiotropiumot. A demográfiai adatokban a két csoport között nem volt eltérés: az átlagéletkor (\pm szórás) 65 (\pm 9) év volt, a betegek 76%-a volt férfi és 34%-a dohányzott aktívan a vizsgált időszak alatt, mindkét csoportban. Nem volt különbség a spirometriás vizsgálattal igazolt légzésfunkciós mérőszámokban sem a kontroll- és a tiotropiumcsoport között. Összesen 5019-en szakították meg a kezelést és a vizsgálatot idő előtt, a megszakítók aránya magasabb volt a placebo-csoportban (31%), mint a tiotropiumot szedőknél (22%).

A vizsgálatok során a nemkívánatos eseményeket egységes protokoll alapján gyűjtötték és jelentették. Nemkívánatos eseménynek minősült minden olyan, az egészség szempontjából káros vagy a betegnek kellemetlen jelenség, amely a kezelés kezdetekor nem volt ismert. Súlyos nemkívánatos eseményként értékelték minden olyan nemkívánatos eseményt, amely halálhoz vezetett, vagy azonnali életveszélyt jelentett, vagy átmeneti/tartós cselekvőképesség-csökkenést eredményezett.

A részt vevő betegek többsége (65%) észlelt a vizsgálat időtartama alatt valamilyen nemkívánatos eseményt, ezek előfordulása a tiotropiumcsoportban 11%-kal kevesebb volt. A súlyos nemkívánatos esemény előfordulásának rizikója 6%-kal kisebb volt, míg a halálesetek előfordulásának aránya 12%-kal kisebb volt a tiotropiumot szedő betegek csoportjában a placebo-csoportéhoz képest (1. táblázat).

A nemkívánatos cardiovascularis események közül szignifikánsan, 18%-kal kevesebb volt a szívelégtelenség bekövetkezésének aránya a tiotropiumot szedők csoportjában. Emellett a tiotropiumcsoportban nem voltak gyakoribbak az egyéb kardiális, illetve vascularis események sem a placebo-csoportéhoz képest, úgymint hypertonia, ischaemiás szívbetegség, szívinfarktus vagy stroke.

Súlyos nemkívánatos esemény az összes vizsgált beteg 24%-ában fordult elő. Ezen belül az összes súlyos kardiális nemkívánatos esemény előfordulásának rizi-

kója szignifikánsan, 17%-kal kisebb volt a tiotropium-csoportban. Nem voltak gyakoribbak a tiotropiumcsoportban sem a súlyos vascularis (stroke, hypertensio, aneurysma), sem a súlyos kardiális nemkívánatos események (ischaemiás szívbetegség, szívinfarktus, szívelégtelenség) a kontrollcsoportéhoz képest.

Összesen 953 haláleset történt a vizsgálatok során, amely a vizsgált teljes betegpopuláció 5%-a. A haláleset bekövetkezésének kockázata a tiotropiumcsoportban 12%-kal kisebb volt a placebo-csoportéhoz képest. Százkilencvennyolc beteg halálát okozta kardiális esemény, 25 betegét vascularis betegség. Mindkét esetben kisebb volt a tiotropiumcsoportban a halálesetek aránya, bár a különbség nem volt szignifikáns.

Az eredményeket összefoglalva a szerzők megállapították, hogy a tiotropiumot szedők csoportjában a tartósan javuló légzésfunkció, csökkent számú akut exacerbatio és javuló életminőség mellett a cardiovascularis nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események és halálesetek is szignifikánsan kisebb számban fordultak elő, mint a placebo-csoportban. Bár ismert tény, hogy a krónikus obstruktív tüdőbetegség önmagában fontos morbiditási és mortalitási tényező, és ezen belül a cardiovascularis morbiditás és mortalitás független rizikófaktora is, a fenti vizsgálatok eredményei önmagukban nem adnak magyarázatot arra, hogy pontosan milyen mechanizmus áll a cardiovascularis rizikócsökkenés hátterében a hosszú hatású antikolinerg tiotropium szedése során. A kérdés megválaszolására további célzott vizsgálatok szükségesek. A jelenlegi, nagy esetszámú és jól definiált, pontosan dokumentált vizsgálatokat összegző tanulmány eredményei felhívják a figyelmet a hosszú hatású antikolinerg inhalációs terápia klinikai alkalmazásának potenciális előnyeire.

Irodalom

- [1] Celli, B., Decramer, M., Leimer, I. és mtsai: Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*, 2010, 137, 20–30.

(Fehér János dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)