

Van-e cardiovascularis mellékhatásuk az inhalációs antikolinerg szereknek?

Nagy László Béla dr.

Az összefoglaló célja az inhalációs antikolinerg szerek cardiovascularis veszélyének tárgyalása krónikus obstruktív tüdőbetegségben. A tiotropium-használat adatainak néhány metaanalízise felvetette ilyen mellékhatások (arrhythmia, angina, szívinfarktus stb.) fokozott lehetőségét. Az összefoglaló áttekinti a retrospektív adatbázis-feldolgozásokat, a randomizált kontrollcsoportos vizsgálatokat és a klinikai vizsgálatok metaanalíziseit. Az adatbázis-vizsgálatok eredményei inkonzisztensek. A legtöbb klinikai vizsgálatban a cardiovascularis mellékhatások incidenciája azonos volt az aktív kezelésű és a placebo csoportban, jellemzően azoknál a betegeknél is, akik előzőleg cardiovascularis betegségben szenvedtek. A metaanalízisekben kevés a bizonyíték vagy egyáltalán nincs arra nézve, hogy összefüggés van az antikolinerg és a cardiovascularis tünetek között. A szerző áttekinti a humán szív kolinergreceptor-altípusait és funkcióját, a szív működés ezen receptorok útján történő autonóm szabályozását, ezek lehetséges szerepét és az inhalált antikolinerg szerek farmakokinetikai tulajdonságait. Megállapítja, hogy nincs bizonyíték az inhalációs antikolinerg szerek fokozott cardiovascularis ártalmára. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(31), 1246–1252.

Kulcsszavak: krónikus obstruktív tüdőbetegség, inhalációs antikolinerg szerek, cardiovascularis szövődmények

Are there cardiovascular adverse effects of inhaled anticholinergics?

The purpose of this review is to discuss the cardiovascular risk associated with inhaled anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. Several meta-analyses of data for tiotropium raised the possibility of an increased risk for arrhythmia, angina, myocardial infarction, etc. This review includes the data of retrospective studies of databases using databases, randomized controlled trials, and meta-analyses of clinical trials. The conclusions of studies were inconsistent. In most clinical trials the incidence of cardiovascular adverse events was similar in active treatment and placebo groups, especially in patients with previous cardiovascular diseases. Considering meta-analyses, there is little, if any, evidence for the association between anticholinergics and the development of cardiovascular symptoms. The author discusses the presence and function of cholinergic receptor subtypes in human heart, and cardiac functions controlled by the autonomic nervous system via these receptors, their possible role, and pharmacokinetic properties of inhaled anticholinergics. The author concludes that it is not possible to find evidence of increased cardiovascular harm of inhaled anticholinergics.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled anticholinergics, adverse cardiovascular events

Nagy, L. B. [Are there cardiovascular adverse effects of inhaled anticholinergics?]. *Orv. Hetil.*, 2015, *156*(31), 1246–1252.

(Beérkezett: 2015. április 22.; elfogadva: 2015. május 18.)

Rövidítések

cAMP = ciklikus adenosin-monofoszfát; COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV1 = forszírozott másodpercvolumen; ISZB = ischaemiás szívbetegség; RR = kockázatarány

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) inhalációs antikolinerg kezelése csökkenti a tüneteket, az exacerbációk számát, bár a FEV1-romlást nem lassítja. A COPD-s betegek jelentős része cardiovascularis ok miatt hal meg.

Ismételten felvetődött, hogy ebben nincs-e szerepe többek között az antikolinerg-mellékhatásnak is [1, 2].

Adatbázis-feldolgozások

Ipratropium

Egyes feldolgozások szerint az ipratropium fokozza a cardiovascularis események, hospitalizációk számát [3, 4, 5], mások szerint nem [6]. Ezek a feldolgozások figye-

lembe veszik az előzőleg fennállt szívbetegséget, de sem a dohányzásra nincs adatuk, sem a spirográfiát nem közlik. Utóbbi hiánya esetén elképzelhető, hogy a vizsgálatban nemcsak COPD-s betegek szerepelnek.

Tiotropium HandiHaler

Egyes adatbázisok szerint a tiotropium HandiHaler hatására a cardiovascularis események száma nőtt [7], mások szerint ellentétesen – csökkent [8, 9]. Ezekre az ipratropiumnál leírtak érvényesek. *Jara* viszont nemcsak a meglévő szívbetegségeket, szívgyógyszereket közli, hanem a dohányzást és a spirográfiát is, sőt a vesefunkciót is figyelembe vette [10]. Anyagában a tiotropium mellett az angina és a szívinfarktus szaporodott, az össz mortalitás csökkent, az arrhythmia és a szívelégtelenség változatlan maradt. Tehát az eredmény inkonzisztens.

Tiotropium Respimat

Az erre vonatkozó feldolgozás [11] is szerepelteti az előzetes szívbetegséget, a gyógyszerelést, a dohányzást, a spirográfiát. Az eredmények szerint a Respimat mellett több a cardiovascularis esemény, mint az összehasonlításban szereplő HandiHaler mellett. A Respimat-csoport azonban az előzetes cardiovascularis betegségek szempontjából, sőt valószínűleg respirációs szempontból is, súlyosabb (több benne az antibiotikum- és a szisztémás szteroidkezelés, valamint a hospitalizáció).

Összességében az adatbázis-feldolgozásokról azt lehet mondani, hogy alapvetően függenek a kódolástól. Amennyiben az adatbázisba beírók eltérően kódoltak, az

az eredményeket megváltoztatja. Ugyancsak közös, hogy nincsenek kizárva azok a betegek, akik egyúttal teofillint vagy adrenerg szereket használtak. Emiatt felvetődik a kérdés, hogy a több cardiovascularis mellékhatást melyik gyógyszer okozta.

Kontrollcsoportos klinikai vizsgálatok

(1. táblázat)

Ipratropium

A Lung Health Study első közleménye [12] a placebo-hoz képest több cardiovascularis halált, hospitalizációt, arrhythmia-t regisztrált. Az adatok másodlagos elemzése ezt nem erősítette meg [13]. A plusz azoknak a betegeknek a köréből adódott, akik nem használták rendszeresen az ipratropiumot [14].

Tiotropium HandiHaler

A legtöbb vizsgálatban a placebo-hoz képest nem volt több cardiovascularis esemény [15, 16, 17, 18], sőt az UPLIFT-ben ezeket még csökkentette is [19]. Részletes EKG-Holter-követést végezve, sőt túladagolva sem észleltek EKG-mellékhatást, arrhythmiafokozódást [20, 21].

Ezekben a trialokban közös, hogy általában placebo, nem aktív gyógyszer a kontroll. Továbbá a COPD diagnózisa mindenütt a spirográfián alapul. A dohányzás is ismert. Emellett az előzetes szívbetegséget nem közlik, vagy legalábbis a súlyosat kizárják. Ugyancsak nincs adat a vesefunkcióra.

1. táblázat | Kontrollcsoportos klinikai vizsgálatok

Vizsgálat	Gyógyszer	Betegszám	CV-betegség kizárt-e	Eredmény
Anthonisen [12]	Ipratropium/placebo	5892	Igen	CV-mortalitás > mint a placebónál
Lanes [14]	[12] post hoc vizsgálata			Pluszmortalitás: ipratropiumot rendszertelenül használók
De Jong [13]	[12] másodlagos elemzése			CV-eseményre RR 1,12
Morganroth [20]	Tiotropium HandiHaler/placebo	2128	Súlyosat igen	24 órás EKG-n mellékhatás nem volt
Covelli [21]	Tiotropium HandiHaler/placebo	196	Súlyosat igen	24 órás EKG-n mellékhatás nem volt
Tashkin [19]	Tiotropium HandiHaler/placebo	5993	Igen	C-eseményre RR 0,84
Vogelmeier [18]	Tiotropium HandiHaler/salmeterol	3669	Súlyosat igen	C-eseményre RR 1,12
Van Noord [15]	Tiotropium HandiHaler/Respimat/placebo	207	Igen	CV-mellékhatás nem volt
Ichinose [16]	Tiotropium HandiHaler/Respimat	134	Igen	CV-mellékhatás nem volt
Bateman [17]	Tiotropium Respimat/placebo	3991	Igen	C-eseményre RR 1,05
TIOSPIR [22, 23]	Tiotropium HandiHaler/Respimat	17135	15% ismert CV-beteg	CV-mortalitásra 2,5–5 µg-nál RR 1,17–1,11 ismert arrhythmianál 1,02–0,81

C = cardialis; CV = cardiovascularis; RR: rizikóarány.

Tiotropium Respimat

Placebóval vagy tiotropium HandiHalerrel összehasonlítva a vizsgálatok nem észleltek pluszkockázatot [15, 16, 17]. A TIOSPIR vizsgálat [22, 23] kettős vak módon 1713 betegen hasonlította össze a napi 2,5 µg és 5 µg Respimattal és 18 µg HandiHalerrel történő tiotropiumalkalmazást. Az átlagos követési idő 2,3 év. Ebből a vizsgálatból nem zárták ki a már korábban is szívbetegeket. Az 5 µg Respimattal szemben a HandiHaler rizikóhányados az összmortalitásra 0,96, a cardiovascularis mortalitásra 1,17. A betegek mintegy 10–15%-a volt előzetesen szívbeteg, itt sincs különbség sem az össz-, sem a cardiovascularis mortalitásban. Előzetesen fennálló arrhythmia esetén a cardiovascularis mellékhatás rizikóaránya 0,81. Korábbi ISZB, szívinfarktus sem okozott különbséget. Meg kell jegyezni, hogy az előzetes szívinfarktus 6 hónapnál nem frissebb, és 12 hónapon belül nem volt kórházi kezelés a szívelégtelenség vagy arrhythmia miatt.

Glycopirrrhonium

A GLOW 1–5 vizsgálatokban [24, 25, 26] placebo, illetve tiotropium HandiHaler kontrollja mellett szignifikáns cardiovascularis mellékhatást nem észleltek. Jelentős QT-megnyúlást sem, csak kismértékűt. A GLOW2-ben a placebo 0-val szemben glycopirrrhonium mellett 4 pitvarfibrilláció volt, korábban is szívbetegeken.

Pitvarfibrilláció/flutter placebo-nál 0, tiotropiumnál 1, glycopirrrhoniumnál 2, indicaterolnál 3, glycopirrrhonium+indicaterolnál 2. Végül is nem konzekvens, nem tulajdonítható a gyógyszerelésnek [27].

Aclinidium: Placebokontrollal szemben vizsgálva, de a megelőző 6 hónapban instabil szívbetegséget kizárva kevesebb cardialis mellékhatás fordult elő, mint a placebo-nál. A QTc-re sem mutatkozott mellékhatás (placebónál 2, aclinidiumnál 3 esetben nyúlt meg) [28].

Placebóval, illetve tiotropiummal szemben 2×200 és 2×400 µg dózisonál is hasonló eredményre jutottak több más vizsgálatban is [29, 30, 31].

Umeclidium

Umeclidium+vilanterolt hasonlítottak össze a komponensek monoterápiájával, valamint tiotropiummal. Nem észleltek különbséget cardialis mellékhatásban az egyes szerek között [32].

Metaanalízisek (2. táblázat)

Tiotropium HandiHaler

A metaanalízisek eredményei ellentmondóak. Egyesek szerint a cardiovascularis mellékhatásokat növeli [33, 34], mások szerint nem befolyásolja [35, 36, 37, 38], sőt van olyan metaanalízis, amely szerint csökkenti [39].

Tiotropium Respimat

Itt is egyes feldolgozások szerint nem befolyásolja [38, 40, 41], mások szerint növeli [41, 42] a cardiovascularis mellékhatásokat.

A metaanalíziseknél általános, hogy rendszerint nincs adat a korábbi szívbetegségről, a dohányzásról és a spirometriáról, de néhány közleményben közölnek adatokat ezekről [37, 39, 41].

Singh a Respimatot placebóval hasonlította össze 5 kettős vak trial feldolgozásával, összesen 6522 betegen [42]. Azonban ezekben a trialokban nagyon eltérő a gyógyszer abbahagyók aránya, valamint a rizikóhányados is. A rizikóhányados például 5 µg adagnál átlagosan ugyan 1,46, de 1,24 és 3,46 között mozog, 10 µg-nál 1,01 és 5,48 közötti. Tehát az egyes trialok nagyon heterogének. Ennek ellenére a szenzitivitási számítást egy-

2. táblázat | Fontosabb metaanalízisek

Vizsgálat	Gyógyszer	Betegszám	CV-betegeket kizárták	Eredmény
Celli [39]	Tiotropium HandiHaler, Respimat/placebo	19545	Nem	CV-esemény RR 0,83
Bateman [40]	Tiotropium Respimat/placebo	1990	Igen	CV-esemény 4,5–6,1/5,4%
Worth [41]	Tiotropium HandiHaler/placebo	415	Nem	CV-mellékhatás nem volt
Singh [42]	Tiotropium Respimat/placebo	6522	1 trial igen, 5-nél nincs adat	CV-mortalitás RR 2,04
				Összmortalitás RR 1,52
Dong [43]	Tiotropium Respimat/HandiHaler/placebo	52516	Nem	CV-esemény Respimat 2,18
Halpin [38]	Tiotropium Respimat/HandiHaler/placebo	24555	Súlyosat igen	C-esemény RR HandiHaler RR 0,89 Respimat RR 1,13 Vascularis HandiHaler RR 0,98 Respimat RR 0,90

C = cardialis; CV = cardiovascularis; RR: rizikóarány.

ben közli az 5 és 10 µg-ra vonatkozóan, noha az ajánlott adagolás az 5 µg. A teljes mortalitás 1–2%. Az idős, komorbid COPD esetében ez a mortalitás szokványos, függetlenül a terápiától.

Dong metaanalízise szerint [43] a placebohoz képest az összmortalitás rizikóhányadosa 1,51, a cardiovascularis halálózása 1,96. Ezen számítás három vizsgálaton alapult, amelyben a betegek súlyos COPD-sek voltak (átlagos FEV1 45,5%). Továbbá csak a magas napi adagnál (10 µg) volt kimutatható mellékhatás. Ezenkívül a betegek 41,5%-a tartós hatású adrenerg szert, 54,9%-a inhalációs szteroidot is kapott.

A legújabb metaanalízis [38] valamennyi addig közzölt klinikai vizsgálat összesített eredményével számolt. HandiHalert alkalmazott 28 vizsgálat, 7 pedig Respimatot. A vizsgálat időtartamát is figyelembe véve beteg-évekre számolták: 12 469 betegév HandiHaler, 2440 betegév Respimat. (A betegszám összesen 12 929 tiotropium és 11 626 placebokontroll volt.) Valamennyi vizsgálat kettős vak, placebokontroll, parallel csoportos, és legalább 4 hetes volt. Az ischaemiás szívbetegeket és a szívelégtelenségben szenvedőket a korai vizsgálatok akkor zárták ki, ha a megelőző 3 év során kórházi kezelést igényelt a szívelégtelenség, vagy ha a legutóbbi évben szívinfarktus zajlott le, illetve gyógyszeres kezelést igénylő arrhythmia észlelt. A későbbi vizsgálatok kevésbé szigorúak. Kizárási kritériumok: A legutóbbi évben életveszélyes vagy terápiaváltoztatást szükségessé tevő arrhythmia, kórházati igénylő szívelégtelenség, a legutolsó 6 hónapban szívinfarktus. Valamennyi vizsgálatban megengedett volt rövid hatású béta-agonista, teofilin, szteroid adása.

A betegek 8,0%-ánál észlelték legalább egy cardialis és 6,2%-ánál vascularis mellékhatást. Nem volt különbség azonban sem a tiotropiumos, sem a placebo csoport között, és nem volt a HandiHalert használók és a Respimat használók között sem. Pitvarfibrilláció vagy -lebegés HandiHaler tiotropiumnál 0,9%-ban, a placebónál 1,0%-nál, Respimat tiotropiumnál és placebónál egyaránt 0,2%-ban fordult elő. Supraventricularis arrhythmia HandiHalernél 0,2–0,2%, Respimatnál 0,1–0,1%. Az összesített cardialis esemény rizikóhányadosa a placebohoz viszonyítva HandiHaler belégzővel 0,89, Respimat belégzővel 1,13. A vascularis mellékhatás rizikóaránya HandiHalernél 0,98, Respimatnál 0,90. A részletezett számos egyéb tünet vagy a halálos esetek számában sem volt a tiotropiumnak tulajdonítható, kivéve az antikolinerg hatásból eredő panaszokat (például szájszárazság stb.).

Következtetések

Az inhalációs antikolinerg szerek a COPD terápiájában alapvetőek. Az ipratropium hatása 15 percen belül kezdődik, ezért a dyspnoe akut oldására alkalmas. Hatástartama 4–6 óra. A tartós hatásúak – 12–24 órán át – rendszeres használata csökkenti a dyspnoét, emeli a FEV1-et,

csökkenti a hiperinflációt, javítja az életminőséget és a terhelhetőséget, csökkenti az exacerbatiós rátát. A COPD-t gyakran kísérik komorbiditások, köztük cardiovascularis betegségek. Nagyon lényeges kérdés tehát, hogy az alkalmazott gyógyszereknek van-e ilyen irányú mellékhatása.

A muscarinos acetyl-kolin receptorok öt típusa ismert (M1–M5). Hosszú ideig az volt a vélemény, hogy a szívben csak M2 receptorok vannak, s a kolinerg hatást ezek a felelősek. Később az M4 kivételével a többi típust is kimutatták a szívben, funkciójuk azonban eléggé tisztázatlan. A legjobban az M2 ismert [44, 45]. Az M1 receptorok a Gq/G11 protein útján hatnak. Praejunctionalisan helyezkednek el, és fokozzák az acetyl-kolin-felszabadulást. Növelik a szívfrekvenciát azáltal, hogy fokozzák a sympathicus idegvégződésen a catecholamin-felszabadulást.

Az M2 receptorok a Gi/G0 proteinhez kapcsolódva gátolják az adenilátcikláz. Negatív visszacsatolással csökkentik az acetyl-kolin-felszabadulást. A pitvarban direkt úton negatív chronotrop és inotrop hatásúak. A kamrákban indirekt, a cAMP-ot emelő adrenerg hatás gátlásával. Csökkentik az akciós potenciál időtartamát, tehát csökkentik a sinusrhythmus frekvenciáját és az AV-átvezetést.

Az M3 receptorok postjunctionalisan helyezkednek el, a Gq/G11 proteinhez kötődnek, s acetyl-kolinnal kapcsolódva az intracelluláris kalciumszintet emelik, ezzel a simaizom kontrakciós erejét fokozzák úgy a szívizomzatban, mint a hörgőkben. Az M3 receptorok a pitvari és kamrai munkaizomzatban megrövidítik az akciós potenciál időtartamát. A sinuscsomóban a frekvenciát csökkentik oly módon, hogy lassítják a diasztolés depolarizációt és fokozzák az akciós potenciál felszálló szárának sebességét.

M4 receptort a szívben nem mutattak ki, a központi idegrendszerben van szerepük.

Az M5 receptorok a Gq/G11 útján hatnak. A szívben a non-neuronális kolinerg rendszerhez tartoznak (főleg a pitvarban az intercalaris discusokban helyezkednek el, nem a sejtmembránban). Szerepük nem ismert.

A QT-megnyúlás kamrai arrhythmia-ra hajlamosít. Nem a kolinerg receptorok közvetítik, hanem a szív-HERG (ether-a-go-go related gén) káliumcsatorna-gátlása, amely direkt gyógyszerhatás.

Ezenkívül érinti a szív működését a vérkeringés komplex szabályozásának parasympathicus része, például a baroreflex is.

Antikolinerg szer a vagushatást, a baroreflex-szenzitivitást csökkenti, emiatt az ischaemia okozta malignus arrhythmia-hajlam nő. Ez szívinfarktusos betegeken és szívelégtelenségben is kimutatható [46, 47].

Szívinfarktusban a szívfrekvencia-variabilitás csökkenése hajlamosít kamrai tachycardiára [48]. A parasympathicus kontroll csökkenése csökkenti a baroreflex szenzitivitását. Emiatt kisebb lesz a szívfrekvencia-variabilitás magas frekvenciájú komponense, ami myocardiumischae-

mia esetén fokozott arrhythmiahajlammal jár együtt. Antikolinerg szer ezt kiváltja [49]. Egyes szereknek a különböző M receptorokhoz való eltérő kötődése valószínűleg nem közömbös [50, 51, 52].

Az ipratropium, tiotropium, aclidinium affinitása az M1, M2, M3 receptorokhoz egyforma. Az ipratropium különlegessége, hogy nagyobb mértékben kötődik az M5 receptorokhoz. A tiotropium, glycopirrhonium, aclidinium, umeclidium közös sajátossága, hogy az M2 receptorokról sokkal hamarabb disszociál, mint az M1 és M3-ról, tehát kinetikai szelektivitást mutatnak. Az M3-ról a disszociáció felezési ideje tiotropiumnál 27 óra, aclidiniumnál 10,7 óra, glycopirrhoniumnál 6,1 óra. Az M2-ről a disszociáció felezési ideje tiotropiumnál 2,6 óra, aclidiniumnál 1,8 óra, glycopirrhoniumnál 0,37 óra [45, 53, 54, 55, 56, 57].

A kvaterner ammónium struktúrájú vegyületek a tüdőből rosszul szívódnak fel [45]. Az inhalált dózisból a szérumba felszívódás aránya kicsi, a szérumkoncentráció alacsony [58, 59]. Az aclidinium jellemzője, hogy a plazmában gyorsan hidrolizálódik, emiatt a plazma felezési ideje 2,4 perc, szemben a tiotropium 96 perces, az ipratropium több mint 6 órás felezési idejével. A Respimat melletti esetleges nagyobb cardiovascularis mellékhatás-rátát azzal magyarázzák, hogy a Respimat kisebb részecskékre porlaszt, ezáltal a tüdőben a szöveti koncentráció nagyobb. Ennek következtében nagyobb lesz a szisztémás felszívódás és a mellékhatás is. Ez, mint hipotézis, megállja a helyét, de bizonyítani kell. Szérumszintmérés, sajnos, alig történt. A csúcskoncentráció, a koncentráció-idő görbe alatti terület, a kiválasztási idő tekintetében az 5 µg Respimat és 18 µg HandiHaler között nem volt szignifikáns a különbség, a 10 µg túladagolás esetén igen. A két adagolási forma között a szérumszintben és lefolyásában sem észleltek lényeges különbséget [8, 16].

Az esetleges mellékhatást több tényező befolyásolhatja [60]:

- farmakokinetika (l. előbb),
- belégzőeszköz,
- betegkérdések.

Utóbbin belül jelen esetben lényeges a vesefunkció, mivel e szerek a vesén keresztül ürülnek. Erre vonatkozóan összehasonlító mérés szinte nincs.

A beteg cardiovascularis komorbiditás miatti érzékenysége szintén befolyásolja. A szisztémás hatása következtében a COPD önmagában is – a terápia mellékhatása nélkül – növeli a cardiovascularis kockázatot: Esélyhányados 18 342-es populáció, ezen belül 958 COPD-s adatai alapján: coronariabetegség 2,0, AMI 2,2, szívelégtelenség 3,9, arrhythmia 2,4, összesen 2,7 [61, 62].

Esélyhányados 11 493 COPD-s adata alapján arrhythmia 1,76, anginára 1,61, AMI-ra 1,61, szívelégtelenségre 3,84, cardiovascularis mortalitásra 2,07 [63]. Egyéb cardiovascularis mellékhatást kiváltani képes gyógyszerek: teofilin, adrenerg szerek, szívgyógyszerek [64].

Összességében azt lehet mondani, hogy bár elméletileg az inhalációs antikolinerg szerek okozhatnak cardialis mellékhatást, de erre bizonyíték nincs. Valószínűleg a kedvező farmakokinetikájukkal magyarázható, hogy még a korábbi szívbetegségeken is valószínűtlen az ilyen mellékhatásuk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Loke, Y. K., Singh, S.: Risks associated with tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease: overview of the evidence to date. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 2012, 3(3), 123–131.
- [2] Singh, S., Loke, Y. K., Enright, P., et al.: Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax*, 2013, 68(1), 114–116.
- [3] Lee, T. A., Pickard, A. S., Au, D. H., et al.: Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 149(6), 380–390.
- [4] Macie, C., Wooldrage, K., Manfreda, J., et al.: Cardiovascular morbidity and the use of inhaled bronchodilators. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2008, 3(1), 163–169.
- [5] Ogale, S. S., Lee, T. A., Au, D. H., et al.: Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest*, 2010, 137(1), 13–19.
- [6] Wilchesky, M., Ernst, P., Brophy, J. M., et al.: Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD. Part 2: Reassessment in the larger Quebec Cohort. *Chest*, 2012, 142(2), 305–311.
- [7] Gershon, A., Croxford, R., Calvazara, A., et al.: Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.*, 2013, 173(13), 1175–1185.
- [8] De Luise, C., Lanes, S. F., Jacobsen, J., et al.: Cardiovascular and respiratory hospitalizations and mortality among users of tiotropium in Denmark. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007, 22(4), 267–272.
- [9] Short, P. M., Williamson, P. A., Elder, D. H., et al.: The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*, 2012, 141(1), 81–86.
- [10] Jara, M., Wentworth, C. 3rd, Lanes, S.: A new user cohort study comparing the safety of long-acting inhaled bronchodilators in COPD. *BMJ Open*, 2012, 2(3), e000841.
- [11] Verhamme, K. M., Afonso, A., Romio, S., et al.: Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur. Respir. J.*, 2013, 42(3), 606–615.
- [12] Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Enright, P. L., et al.: Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 166(3), 333–339.
- [13] De Jong, E., van Dijk, W. D., Heijdra, Y., et al.: Short-acting anticholinergic bronchodilation does not increase cardiovascular events in smokers with mild to moderate pulmonary obstruction. *Respirology*, 2013, 18(4), 663–668.
- [14] Lanes, S. M., Golisch, W., Mikl, J.: Ipratropium and Lung Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167(5), 801–802.
- [15] Van Noord, J. A., Cornelissen, P. J., Aumann, J. L., et al.: The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler

- or HandiHaler in COPD patients. *Respir. Med.*, 2009, 103(1), 22–29.
- [16] Ichinose, M., Fujimoto, T., Fukuchi, Y.: Tiotropium 5 µg via Respimat and 18 µg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med.*, 2010, 104(2), 228–236.
- [17] Bateman, E. D., Tashkin, D., Siafakas, N., et al.: A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.*, 2010, 104(10), 1460–1472.
- [18] Vogelmeier, C., Hederer, B., Glaab, T., et al.: Tiotropium versus salmeterol for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.*, 2011, 364(12), 1093–1103.
- [19] Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(15), 1543–1554.
- [20] Morganroth, J., Golisch, W., Kesten, S.: Electrocardiographic monitoring in COPD patients receiving tiotropium. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2004, 1(2), 181–190.
- [21] Covelli, H., Bhattacharya, S., Cassino, C., et al.: Absence of electrocardiographic findings and improved function with once-daily tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(12), 1708–1718.
- [22] Wise, R. A., Anzueto, A., Cotton, D., et al.: Tiotropium Respimat and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(16), 1491–1501.
- [23] Wise, R. A., Anzueto, A., Calverley, P., et al.: The Tiotropium Safety and Performance in Respimat® Trial (TIOspir®), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial—design and rationale. *Respir. Res.*, 2013, 14, 40.
- [24] D'Urzo, A., Ferguson, G. T., van Noord, J. A., et al.: Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.*, 2011, 12, 156.
- [25] Kerwin, E., Hébert, J., Gallagher, N., et al.: Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.*, 2012, 40(5), 1106–1114.
- [26] Chapman, K. R., Beeh, K. M., Beier, J., et al.: A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm. Med.*, 2014, 14, 4.
- [27] Bateman, E. D., Ferguson, G. T., Barnes, N., et al.: Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.*, 2013, 42(6), 1484–1494.
- [28] Jones, P. W., Singh, D., Bateman, E. D., et al.: Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.*, 2012, 40(4), 830–836.
- [29] Kerwin, E. M., D'Urzo, A. D., Gelb, A. F., et al.: Efficacy and safety of a 12 week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*, 2012, 9(2), 90–101.
- [30] Gelb, A. F., Tashkin, D. P., Make, B. J., et al.: Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.*, 2013, 107(12), 1957–1965.
- [31] Beier, J., Kirsten, A. M., Mróz, R., et al.: Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from 6-week, randomized, controlled phase IIIb study. *COPD*, 2013, 10(4), 511–522.
- [32] Decramer, M., Anzueto, A., Kerwin, E., et al.: Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2014, 2(6), 472–486.
- [33] Barr, R. G., Bourbeau, J., Camargo, C. A., et al.: Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax*, 2006, 61(10), 854–862.
- [34] Singh, S., Loke, Y. K., Furberg, C. D.: Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2008, 300(12), 1439–1450.
- [35] Wu, Q., Li, G., Lei, W. I., et al.: The efficacy and safety of tiotropium in Chinese patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology*, 2009, 14(5), 666–674.
- [36] Rodrigo, G. J., Castro-Rodriguez, J. A., Nannini, L. J., et al.: Tiotropium and risk for fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review with meta-analysis. *Respir. Med.*, 2009, 103(10), 1421–1429.
- [37] Kesten, S., Celli, B., Decramer, M., et al.: Tiotropium HandiHaler in the treatment of COPD: A safety review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2009, 4, 397–409.
- [38] Halpin, D. M., Dahl, R., Hallmann, C., et al.: Tiotropium HandiHaler and Respimat in COPD: A pooled safety analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, 10(1), 239–259.
- [39] Celli, B., Decramer, M., Leimer, L., et al.: Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*, 2010, 137(1), 20–30.
- [40] Bateman, E., Singh, D., Smith, D., et al.: Efficacy and safety of tiotropium Respimat SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2010, 5, 197–208.
- [41] Worth, H., Chung, K. F., Felser, J. M., et al.: Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.*, 2011, 105(4), 571–579.
- [42] Singh, S., Loke, Y. K., Enright, P. L., et al.: Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2011, 342, d3215.
- [43] Dong, Y. H., Lin, H. H., Shau, W. Y., et al.: Comparative safety on inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*, 2013, 68(1), 48–56.
- [44] Katz, A. M.: Physiology of the heart. Kluwer/Lippincott, Philadelphia, 2014.
- [45] Tripathi, K. D.: Essentials of medical pharmacology. Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Ltd., New Delhi, 2008.
- [46] Gavalda, A., Miralpeix, M., Ramos, I., et al.: Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 331(2), 740–751.
- [47] Cazzola, M., Page, C. P., Calzetta, L., et al.: Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.*, 2012, 64(3), 450–504.
- [48] Disse, B., Speck, G. A., Rominger, K. L., et al.: Tiotropium (SPIRIVA): Mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.*, 1999, 64(6–7), 457–464.
- [49] Nakamura, T., Nakanishi, T., Haruta, T., et al.: Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithel cells: Implications for carrier-mediated pulmonary absorption. *Mol. Pharmaceutics*, 2010, 7(1), 187–195.
- [50] Brodde, O. E., Michel, M. C.: Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev.*, 1999, 51(4), 651–690.
- [51] La Rovere, M. T., Specchia, G., Mortara, A., et al.: Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation*, 1988, 78(4), 816–824.
- [52] Ali-Melkkilä, T., Kaila, T., Anttila, K., et al.: Effects of glycopyrrolate and atropine on heart rate variability. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1991, 35(5), 436–441.
- [53] Van Vlymen, J. M., Parlow, J. L.: The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. *Anesth. Analg.*, 1997, 84(1), 148–154.

- [54] *Pedretti, R., Etro, M. D., Laporta, A., et al.*: Prediction of late arrhythmic events after acute myocardial infarction from combined use noninvasive prognostic variables and inducibility of sustained monomorphic ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 1993, 71(13), 1131–1141.
- [55] *Wang, H., Han, H., Zhang, L., et al.*: Expression of multiple subtypes of muscarinic receptors and cellular distribution in the human heart. *Mol. Pharmacol.*, 2001, 59(5), 1029–1036.
- [56] *Tamuleviciute, A., Brookfield, R.*: Muscarinic receptors: electrifying new insights. *J. Physiol.*, 2011, 589(18), 4411–4412.
- [57] *Casasosa, P., Bouyssou, T., Germeyer, S., et al.*: Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: Comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 2009, 330(2), 660–668.
- [58] *Barnes, P. J.*: The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*, 2000, 117(2 Suppl.), 63S–66S.
- [59] *Scullion, J. E.*: The development of anticholinergics in the management of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2007, 2(1), 33–40.
- [60] *Sharafkhan, A., Majid, H., Gross, N. J.*: Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc. Patient Saf.*, 2013, 5, 49–55.
- [61] *Sin, D. D., Man, S. F.*: Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003, 107(11), 1514–1519.
- [62] *Finkelstein, J., Cha, E., Scharf, S. M.*: Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2009, 4, 337–349.
- [63] *Curkendall, S. M., deLuise, C., Jones, J. K., et al.*: Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada. *Cardiovascular disease in COPD patients. Ann. Epidemiol.*, 2006, 16(1), 63–70.
- [64] *Salpeter, S. R., Ormiston, T. M., Salpeter, E. E.*: Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest*, 2004, 125(6), 2309–2321.

(Nagy László Béla dr.,
Felsődobosza, Thökölly u. 1., 3847
e-mail: nagylb@borsodweb.eu)

XV. ROMHÁNYI ORVOSTALÁLKOZÓ

**Lelkigyakorlat (manreza) orvosoknak
Szár, Római katolikus templom
2015. augusztus 29.**

9:00 Szentmise

10:00 Üdvözlések: *Moharos Péter* polgármester

Prof. Dr. Kellermayer Miklós: Személy voltunk titka Tolsztoj és József Attila szerint

Prof. Dr. Németh Péter: Rövid filmösszeállítás Romhányi György professzorról

10:30 *Beer Miklós* váci megyéspüspök: Az értelmiség magatartási és életviteli példája az ifjúság felé

11:00 *Nacsinák Gergely* ortodox teológus: Az emberi személy egysége a keleti keresztény hagyományban

11:30 *Petrás Mária* népdalénekes, keramikus és *Döbrentei Kornél*, író, költő, újságíró:
Mit jelent a hűség a nemzethez, a hazához és az emberiséghez a XXI. században

Romhányi emléktábla megkoszorúzása – Ebédszünet

14:00 *Dr. Tóth Tihamér, Hodásziné Dr. Tóth Edit*: Véletlen? Gondviselés? Szükségyszerűség?

14:30 *Prof. Dr. Nagy Judit*: A vese a legelegánsabb szerv (vesebetegségekről Romhányi György szellemében)

15:00 *Prof. Dr. Nyárády József*: Játék és gyötrelme a traumatológiában

15:30 *Prof. Dr. Molnár Péter*: Miként élhet tovább a Romhányi-Endes szemlélet az „Z+” generáció oktatásában?

Moderátor: *Prof. Dr. Szelényi Zoltán*

Genzwein Ferenc sírjának megkoszorúzása

Részvételi szándék augusztus 20-ig jelezhető:

Koltayné Bartha Magda 06-70/350-2062 telefonszámán naponta 14–18 óra között
e-mail: baratikor.saar@gmail.com