

Tiotropis ir olodaterolis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų prevencijai: DYNAGITO tyrimo duomenys

TIOTROPIUM AND OLODATEROL IN THE PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS: DYNAGITO STUDY DATA

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantys pacientai dažnai patiria ligos paūmėjimus. Siekiant sumažinti paūmėjimų dažnį, rekomenduojami ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai. Neaišku, ar derinant ilgo veikimo β_2 agonistą olodaterolį su ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi tiotropiu daugiau sumažinamas paūmėjimų dažnis, palyginus tik su tiotropiu. DYNAGITO tyrimas yra pirmas tyrimas, siekiant nustatyti, ar tiotropio ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinys yra veiksmingesnis retinant LOPL paūmėjimus lyginant su monoterapija tiotropiu. Tyrime dalyvavo 9009 pacientai iš 818 centrų 51 šalyje. Nustatyta, kad vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo mažesnis tiotropio-olodaterolio grupėje nei vien tiotropio (dažnio santykis (DS) – 0,93, 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p=0,498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui patvirtinti.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimas, bronchus plečiamieji vaistai, ilgo veikimo β_2 agonistas, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius.

Summary. Symptomatic exacerbations are frequently reported by patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Combinations of long-acting bronchodilators are recommended to reduce the rate of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. It is unclear whether combining olodaterol, a long-acting beta-agonist (LABA), with tiotropium, a long-acting anti-muscarinic (LAMA), reduces the rate of exacerbations compared with tiotropium alone. DYNAGITO trial is the first of its kind to address the question of whether adding a LABA to tiotropium can offer further benefits in terms of reducing exacerbations in patients with COPD.

Overall, 9009 patients were screened from 818 centres in 51 countries. The rate of moderate and severe exacerbations was lower with tiotropium-olodaterol than tiotropium (rate ratio (RR) 0,93, 99% CI 0,85–1,02; $p=0,0498$), not meeting the targeted 0,01 significance level to approve superiority.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, bronchodilator, long-acting beta2-agonist, long-acting antimuscarinic.

ĮVADAS

Simptomų paūmėjimas, sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), ne tik blogina bendrą sveikatos būklę, bet padidina gydymo išlaidas (ypač esant stacionarinio gydymo poreikiui), mirties riziką. Remiantis Pasauline lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), parenkant tinkamiausią LOPL gydymą, svarbu įvertinti ligos paūmėjimų dažnį. Paūmėjimus retina ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai, įkvėpiami gliukokortikoidai, antibiotikai arba gleivių klampumą mažinamieji vaistai (mukolitikai). Pastaraisiais metais, siekiant mažinti LOPL paūmėjimų dažnį arba jų išvengti, kaip pirmojo pasirinkimo vaistai siūlomi ilgo veikimo β_2 agonistų ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorių deriniai. Tačiau stinga

tai patvirtinančių įrodymų. Iki šiol neatlikta tyrimų, kurių metu būtų lygintas tiotropio bei tiotropio ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinio poveikis LOPL paūmėjimų prevencijai. Atsižvelgiant į ankstesnius tyrimus, kurie parodė, kad tiotropis sumažina paūmėjimų riziką lyginant su placebo, DYNAGITO tyrimas turi didelę klinikinę reikšmę.

DYNAGITO TYRIMAS

Atliktas 52 savaitių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, kontroliuojamasis, paralelinių grupių tyrimas. Tiriamieji – LOPL sergantys pacientai, atsitiktine tvarka (1:1) priskirti vienai iš dviejų tyrimo grupių. Vieniems jų skirtas tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys, kitiems – tik tiotropis 5 μg . Tiriamieji vaistus įkvėpė vieną kartą per parą (ryte) po du įpurškimus

Farmakoterapija

per Respimat® inhaliatorių. Tyrėjai, tiriamieji ir tie, kurie dalyvavo analizuojant duomenis, nežinojo, koks gydymas skiriamas. Pacientai, iki tyrimo pradžios vartoję įkvepiamuosius gliukokortikoidus, šį gydymą tęsė ir tyrimo metu. Tiems, kurie vartojo įkvepiamuosius gliukokortikoidus fiksuotų dozių deriniu su ilgo veikimo β2 agonistais, gydymas pakeistas lygiaverčiais įkvepiamaisiais gliukokortikoidais monoterapija. Salbutamolis skirtas vartoti pagal poreikį. Kiti trumpo veikimo β2 agonistai, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, ilgo veikimo β2 agonistai (išskyrus tiriamuosius vaistus) buvo draudžiami.

Tyrimo dalyvavo ne jaunesni kaip 40 metų LOPL sergantys asmenys, turintys ilgesnį kaip 10 pakmečių rūkymo stažą, kuriems nustatyta stabili bronchų obstrukcija, kurių podilatacinis forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) buvo mažesnis kaip 60 proc., FEV₁ ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (FVC) santykis >0,7, o per praėjusius metus užregistruotas bent vienas vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas, kai prireikė gydymo sisteminiais gliukokortikoidais, antibiotikais arba abiem vaistais, su (arba be) hospitalizavimo poreikiu.

Į tyrimą neįtraukti asmenys, sergantys astma, tireotoksikoze, cistine fibroze, tuberkulioze, turintys gyvybei pavojingas širdies aritmijas, nustatytas bronchektazės arba emfizemą, dėl kurios per paskutinius 6 mėn. buvo atliktos endobronchinės intervencijos, taip pat penkerių metų laikotarpiu iki atrankos vizito esant diagnozuotiems piktybiniais navikams (išskyrus bazalinių ląstelių karcinomą arba plokščiųjų ląstelių vėžį), sergant kitomis ligomis, galinčiomis įtakoti tyrimo rezultatus. Tyrimo nedalyvavo nėščios moterys, pacientai, kuriems atlikta torakotomija su plaučių rezekcija, turintys alkoholizmo arba narkotikų vartojimo anamnezę, kurie per paskutinius 6 mėnesius persirgę miokardo infarktu, gydomi sisteminiais gliu-

kokortikoidais ir antibiotikais, vartojantys tiriamuosius vaistus arba jeigu šiems vaistams nustatytas padidėjęs jautrumas.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai nuo pirmos vaisto dozės skyrimo iki pirmos dienos po paskutinės tiriamojo vaisto dozės. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys – laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo gydymo tiriamaisiais vaistais laikotarpiu. Kitos antrinės vertinamosios baigtys – bendras paūmėjimų dažnis, kai prireikė gydymo lignoninėje, laikas iki pirmo ligos paūmėjimo, dėl kurio tiriamasis buvo hospitalizuotas, ir laikas iki mirties (dėl visų priežasčių). Kitos vertinamosios baigtys – LOPL paūmėjimų dažnis, kurių gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai, antibiotikai arba abu vaistai kartu.

LOPL paūmėjimas apibrėžtas kaip simptomų sustiprėjimas arba bent dviejų iš šių simptomų: dusulys, skrepliavimas, skreplių spalvos pokyčiai, kosulys, švokštimas arba veržimo jausmas krūtinėje, atsiradimas ir ne trumpesnė kaip trijų dienų jų trukmė. Ligos paūmėjimas, kai prireikė gydymo sisteminiais gliukokortikoidais, antibiotikais arba abiem vaistais kartu, buvo traktuojamas kaip vidutinio sunkumo. Jeigu dėl paūmėjimo pacientas gydytas lignoninėje arba kreipėsi į Skubiosios pagalbos skyrių, toks paūmėjimas vertintas kaip sunkus. Nepageidaujami reiškiniai buvo registruojami viso gydymo laikotarpiu ir 21 dieną po paskutinės dozės suvartojimo. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 95 proc. reikšmingumo lygmuo, išskyrus vertinant vidutinį metinį paūmėjimų dažnį, kai reikšmingumo lygmuo – 99 proc.

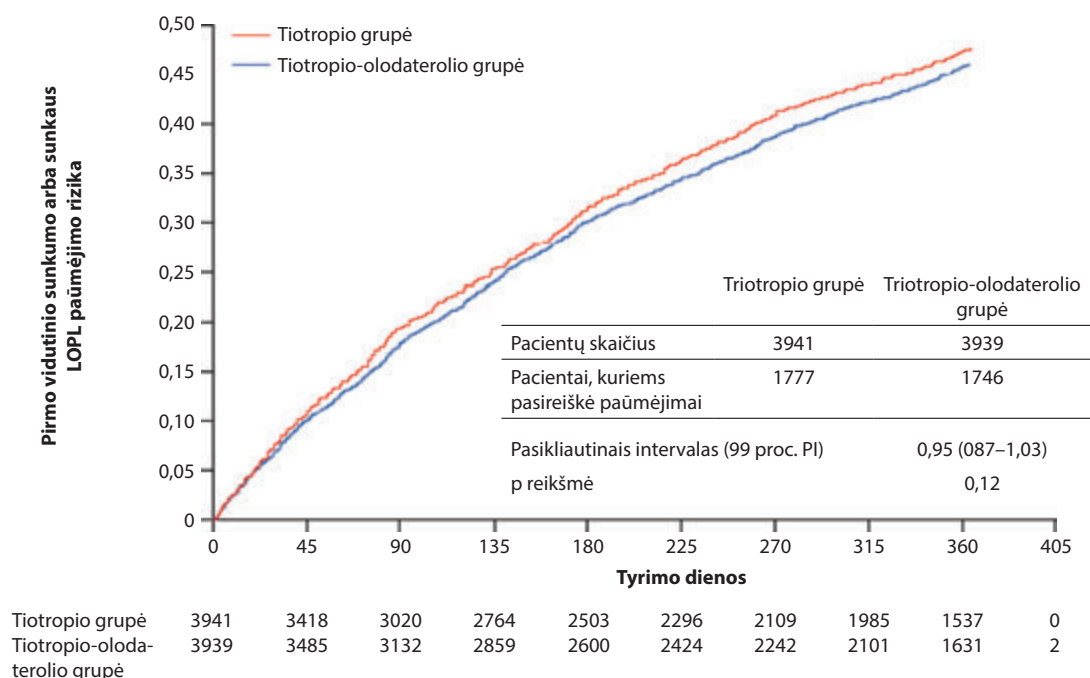
DYNAGITO tyrimas vyko 818 centrų, 51 šalyje. Atrankos vizite dalyvavo 9009 asmenys, iš jų į tyrimą įtraukti 7903, gydymas tiriamaisiais vaistais pradėtas 7880 asmenų. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66,4 metų (standartinis nuokrypis (SN) 8,5 metų). 71 proc. sudarė

Lentelė. LOPL paūmėjimų dažnis skirtingose tiriamųjų grupėse

Vertinamoji baigtis	Tiotropio ir olodaterolio grupė	Tiotropio grupė	Dažnio santykis (95 proc. PI)
Vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai	0,90 (0,84–0,96)*	0,97 (0,90–1,03)*	0,93 (0,85–1,02*)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti antibiotikais	0,27 (0,25–0,29)	0,25 (0,23–0,27)	1,07 (0,96–1,2)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti gliukokortikoidais	0,14 (0,12–0,15)	0,17 (0,15–0,19)	0,80 (0,68–0,94)
Vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, gydyti antibiotikais ir gliukokortikoidais	0,48 (0,45–0,52)	0,53 (0,5–0,57)	0,91 (0,83–1,00)
Sunkūs paūmėjimai	0,24 (0,22–0,27)	0,27 (0,25–0,30)	0,89 (0,78–1,02)
Paūmėjimai, kai prireikė stacionarinio gydymo	0,18 (0,16–0,20)	0,20 (0,18–0,22)	0,89 (0,78–1,03)

Nustatytas reikšmingumo lygmuo 95 proc., išskyrus pažymėtus * – 99 proc.; PI – pasikliautinis intervalas.

Farmakoterapija



Pav. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo

vyrai, 29 proc. – moterys (atitinkamai 5626 ir 2254 tiriamieji). Tiotropio ir olodaterolio derinys skirtas 3939, tiotropis – 3941 asmenims. Tyrimo metu užregistruota 5912 vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų. Vartojusių tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnio santykis (DS) buvo 0,93 (99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p=0,0498$). Tikslinis reikšmingumo lygmuo nebuvo pasiektas, nes $p>0,01$. Laiko iki pirmo LOPL paūmėjimo, vartojant tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį, nustatytas DS buvo 0,95 (99 proc. PI 0,87–1,03; $p=0,12$) (pav.). Laiko iki pirmo LOPL paūmėjimo, dėl kurio teko hospitalizuoti, vartojant tiotropį ir olodaterolį ir tik tiotropį, DS 0,93 (95 proc. PI 0,82–1,06, $p=0,28$). Laiko iki sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant abi tiriamųjų grupes, DS 0,89 (95 proc. PI 0,78–1,02; $p=0,09$), dėl kurių teko hospitalizuoti, DS 0,89 (95 proc. PI 0,76–1,03; $p=0,13$) (1 lentelė).

974 (16 proc.) LOPL paūmėjimai buvo gydomi sisteminiais gliukokortikoidais, 1734 (29 proc.) – antibiotikais, 3193 (54 proc.) – sisteminiais gliukokortikoidais ir antibiotikais. Tiotropio ir olodaterolio derinys statistiškai reikšmingai sumažino paūmėjimų, kurių gydymui buvo skiriami sisteminiai gliukokortikoidai ir gliukokortikoidai kartu su antibiotikais, dažnį palyginus su tiotropiu (atitinkamai – DS 0,8, 95 proc. PI 0,68–0,94; $p=0,0068$ ir DS 0,91, 95 proc. PI 0,83–1,00; $p=0,045$) (lentelė). Tiotropio ir olodaterolio ir tik tiotropio grupėse, kuriems LOPL paūmėjimų gydymui buvo skiriami tik antibiotikai, nenustatyta statistiškai reikšmingo LOPL paūmėjimų dažnio skirtumo (DS 1,07, 95 proc. PI 0,96–1,2; $p=0,13$).

Apie nepageidaujamus reiškinius pranešė 810 pacientų (21 proc.), kuriems buvo skiriamas tiotropis ir olodaterolis ir 862 (22 proc.), kurie LOPL gydymui vartojo tik tiotropį. Nepageidaujami reiškiniai, dėl kurių teko nutraukti tyrimą, buvo retesni tiotropio ir olodaterolio grupėje, lyginant gydytais tiotropiu (atitinkamai – 219 (6 proc.) iš 3939 pacientų ir 302 (8 proc.) iš 3941).

Taip pat tiotropio ir olodaterolio grupėje užregistruota mažiau mirčių (107 (3 proc.) iš 3939 pacientų), palyginus su vartojusiais tik tiotropį (121 (3 proc.) iš 3941), o mirtingumas nuo įvairių priežasčių tarp abiejų grupių išliko panašus (rizikos santykis (RS) 0,88, 95 proc. PI 0,68–1,15).

DISKUSIJA

DYNAGITO tyrimas – tai pirmas tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti, ar ilgo veikimo β_2 agonisto derinys su tiotropiu yra veiksmingesnis, retinant LOPL paūmėjimus lyginant su monoterapija tiotropiu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis.

Tyrimui buvo iškelti labai aukšti tikslai – numatytas patikimumo intervalas siekė 99 proc., p reikšmė privalėjo būti mažesnė nei 0,01 ($p<0,01$). Toks patikimumo koeficientas būtinas vaistų derinio pranašumui įrodyti, vaistinio preparato aprašo atnaujinimui (registracijos sąlygų keitimui), tačiau nėra būtinas vertinant klininius aspektus.

Tyrimo duomenimis, vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, palyginus vien su tiotropiu, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo

(DS 0,93; 99 proc. PI 0,85–1,02; $p=0,0498$), tačiau pasiekti numatyto reikšmingumo lygmens ($p<0,01$) nepavyko. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygmenį, nustatytas statistiškai reikšmingas LOPL paūmėjimų retėjimas. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių, lyginant laiką iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo, nebuvo, tačiau pacientams, tyrimo metu vartojusiems įkvepiamusius gliukokortikoidus, ir tiems, kurių paūmėjimų gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai su antibiotikais ar be jų, nustatyta dvigubo bronchus plečiamojo vaisto nauda. Pabrėžtina, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropis ir olodaterolis, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL (atitiko GOLD 2017 C ir D pogrupius). Galimas tyrimo trūkumas tai, kad 40 proc. pacientų iki tyrimo jau buvo gydomi ilgo veikimo β_2 agonisto, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir įkvepiamo

gliukokortikoido deriniu, todėl atsitiktine tvarka (1:1) pacientus suskirsčius į dvi tiriamųjų grupes, vieni iš jų tęsė trigubą gydymą, kitiems ilgo veikimo β_2 agonisto skyrimas nutrauktas ir tęstas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir įkvepiamo gliukokortikoido derinys.

Abu tyrime dalyvaujančius vaistus pacientai gerai toleravo, o pranešusiųjų apie nepageidaujamą vaistų poveikį skaičius buvo panašus. Jokių naujų netikėtų saugumo atvejų nenustatyta.

APIBENDRINIMAS

DYNAGITO tyrimo duomenys patvirtino, kad prie vartojamo tiotropio papildomai skyrus dar vieną bronchus plečiamąjį vaistą – ilgo veikimo β_2 agonistą olodaterolį – pavyko suretinti LOPL paūmėjimus. Taip pat, vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, pasiektas reikšmingas sveikatos būklės pagerėjimas, išlaikytas saugumo profilis.

Parengta pagal: Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. Lancet Respir Med. 2018; pii: S2213-2600(18)30102-4. Available at: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600\(18\)30102-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600(18)30102-4).