

# Saugus inhaliatoriaus pakeitimas gydant LOPL

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Prognozuojama, jog iki 2020 metų LOPL taps trečia dažniausia mirties priežastimi pasaulyje [2]. LOPL susirgusius asmenis labai svarbu tinkamai gydyti. Pagal GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) 2011, 2013 rekomendacijas, LOPL gydymas skiriamas įvertinus ne tik bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV<sub>1</sub> (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę. Atnaujintose GOLD rekomendacijose (GOLD 2016) [3] bronchus plečiantys vaistai išliko pagrindiniai LOPL simptomus gydantys vaistai (tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL). Teigiamas bronchodilatatorių poveikis pasireiškia dėl sumažėjusio kvėpavimo takų pasipriešinimo, pagerėjusio iškvėpimo ir sumažėjusios plaučių hiperinflacijos tiek ramybės, tiek fizinio krūvio metu, todėl sumažėja dusulys ir pagerėja fizinio krūvio toleravimas. Bronchodilatatorius padeda pasiekti keletą LOPL gydymo tikslų: palengvina simptomus ir apsaugo nuo jų atsiradimo, sumažina paūmėjimų dažnumą ir sunkumą, pagerina bendrąją sveikatos būklę ir fizinio krūvio toleravimą. Tačiau, kad ir kaip gaila, LOPL gydymo sėkmę lemia ne vien geras inhaliuojamojo vaisto klinikinis efektyvumas, sėkmė pirmiausia priklauso ir nuo paciento pastangų laikytis vaistų įkvėpimo režimo, gebėjimo tinkamai įkvėpti vaistus ir naudotis inhaliatoriumi. LOPL gydyti skirtų vaistų, inhaliatorių pasirinkimas suteikia plačias galimybes rinktis – pradedant nuo veikliosios medžiagos iki inhaliatoriaus tipo. Tiesa, norint pakeisti inhaliato-

rių, dažniausiai tenka keisti ir veikliąją medžiagą, arba atvirkščiai. Todėl šiuo metu LOPL gydyti skiriamo vaisto pranašumas, kai ta pati veiklioji medžiaga gali būti įkvepiama skirtingo veikimo principo inhaliatoriais (pvz., tiotropis *Respimat*<sup>®</sup>, tiotropis *HandiHaler*<sup>®</sup>), o jų vieno keitimas kitu nesukelia vaisto saugumo ir veiksmingumo pokyčių.

## APIE TIOTROPIO BROMIDĄ

Tiotropio bromidas yra pirmasis ilgai veikiantis inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas, kurį vartojant užtikrinamas reikšmingas ir ilgalaikis plaučių funkcijos pagerėjimas vartojant vaistą tik vieną kartą per parą [4]. Tiotropio bromidas palankiai veikia LOPL klinikinę eigą, pagerina sergančių ja gyvenimą [4]. Sergantiems LOPL tiotropio bromidas palengvina kvėpavimą, praplečia susiaurėjusius kvėpavimo takus net 24 val. Tiotropio bromidas veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą – cholinerginį bronchų spazmą. Remiantis tyrimų duomenimis, tiotropis pasižymi ilgalaikiu bronchus plečiančiu poveikiu ir sumažina hiperinflaciją (oro spąstus) [4]. Placebu kontroliuojamuose tyrimuose tiotropiu gydytiems pacientams rečiau pasireiškė fizinio krūvio sukeltas dusulys, pagerėjo ištvėrimumas.

4 metų trukmės UPLIFT<sup>®</sup> tyrime įrodyta tiotropio bromido nauda: pagerėjo šiuos vaistus vartojančių pacientų plaučių funkcijos, gyvenimo kokybė, sumažėjo paūmėjimų ir su LOPL susijusio hospitalizavimo dažnumas. Tiotropio bromido nauda nustatyta sergantiems įvairaus sunkumo LOPL, įskaitant pacientus, kuriems naujai skirtas palaikomasis gydymas, ir jaunesnius pacientus (<50 metų).

4 UPLIFT<sup>®</sup> ir metų POET-COPD<sup>®</sup> trukmės tyrimuose įrodyta, kad vartoti tiotropio bromidą LOPL sergantiems pacientams yra saugu ir naudinga.

Šio retrospektyviojo kohortinio tyrimo [5], kuriame vertinta tiotropio, vartojamo kartu su inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais ir ilgai veikiančiais β<sub>2</sub> agonistais, įtaka vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų mirštamumui ir paūmėjimų skaičiui, rezultatai rodo tiotropio naudą: reikšmingai sumažėja mirštamumo ir paūmėjimų rodikliai sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL. Tiotropio naudą patvirtina ir tiotropio bei salmeterolio klinikinį efektą lyginusio tyrimo rezultatai [6].

Vidurio ir Rytų Europos regione atliktas SOSPEs (atviras, perspektyvusis vienos grupės (be kontrolinės grupės) [7] stebėjimo tyrimas, trukęs beveik vienerius metus). SOSPEs tyrimas – neintervencinis LOPL gydymo tyrimas, skirtas įvertinti tikrąjį gydymo tiotropiu (per *HandiHaler*<sup>®</sup> inhaliatorių) poveikį kasdieniam gyvenimui ligonių, sergančių pagal globalią LOPL iniciatyvą GOLD2-GOLD-3 LOPL, neeliminuojančių jo gretutinių ligų. SOSPEs tyrimo pagrindinis tikslas buvo įvertinti gyvenimo kokybę (remiantis SGRQ klausimyno rezultatais) LOPL pacientams, gydomiems tiotropiu (vienu ar su kitais LOPL vaistais). Antriniais vertinamieji kriterijai – kokie vaistai buvo vartoti su tiotropiu, kaip laikytasi tiotropio inhaliavimo režimo.

Tiriamųjų gyvenimo kokybė buvo vertinta SGRQ klausimynu. Pirminė tiotropio veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo SGRQ bendro rezultato vidutinis pokytis nuo pradinio vizito, lyginant su 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio pabaiga. Pacientams, gydomiems 18 mė-

tiotropio vieną kartą per parą, SGRQ klausimyno rezultatas buvo statistiškai ir kliniškai reikšmingai (per 21,7 vienetus,  $p < 0,0001$ ) sumažėjęs (pagerėjo), nepriklausomai nuo rūkymo, širdies ligų įtraukimo į tyrimą metu [7]. Analizė atskleidė, kad amžius, gydymo režimo laikymasis ir GOLD ligos klasifikacija yra svarbūs veiksniai, turintys įtakos bendrai LOPL ligonio būklei priklausomai nuo skirtingo ligos sunkumo.

Aptariant tyrimo rezultatus, nurodoma, kad LOPL gydymo tiotropiu režimo buvo gana griežtai laikomasi, pastebėta, kad pacientai patys pajutę sveikatos būklės pagerėjimą buvo labiau motyvuoti tinkamai laikytis gydymo režimo. Tyrimas įrodė ir gerą tiotropio efektyvumą, nepaisant esamų gretutinių ligų.

Remiantis tyrimo duomenimis, per šešis tiotropio vartojimo mėnesius LOPL sergančių asmenų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė akivaizdžiai pagerėja, nepaisant jų amžiaus, gretutinių ligų ir jų sunkumo, taip pat rūko jie ar ne.

**TIOTROPIO BROMIDAS SKIRTINGUOSE INHALIATORIUOSE: AR YRA SKIRTUMAS**

Tiotropio bromidas įkvėpiamas 1 k./p. sausų miltelių forma per *HandiHaler*<sup>®</sup> inhaliatorių (18 µg 1 k./d.) arba purškiamo vandeninio tirpalo forma per

smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*<sup>®</sup> (2 įkvėpimai po 2,5 µg (iš viso 5,0 µg) 1 k./d.).

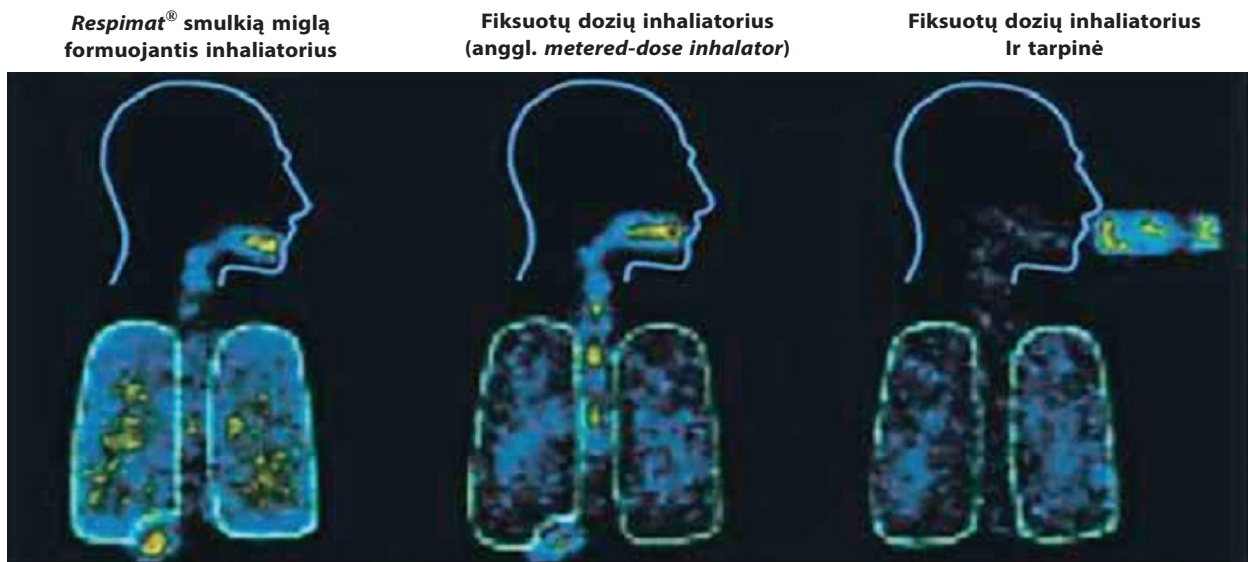
*Respimat*<sup>®</sup> inhaliatorius sukurtas norint kiek įmanoma labiau pagerinti vaistų įkvėpimą ir padidinti vaisto dalelių kaupimąsi plaučiuose (inhaliatorius iš vaisto suformuoja smulkią miglą; nereikia tinkamos įkvėpimo srovės) (1 pav.), mažesne vaistų doze (5 µg, palyginti su 18 µg) galima pasiekti maksimaliai gerą gydymo efektą. *HandiHaler*<sup>®</sup> pranašumas – įkvėpiama vaisto dozė nepriklausomai nuo įkvėpimo pastangų, inhaliatorių naudoti yra labai paprasta [8]. Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 µg per *HandiHaler*<sup>®</sup>, tiek 5 µg per *Respimat*<sup>®</sup> inhaliatorių [8]. Klinikiniai tyrimai atskleidė, kad tiotropis *Respimat*<sup>®</sup> ne mažiau veiksmingas nei tiotropis *HandiHaler*<sup>®</sup> – prie tokių išvadų prieita remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir pirmosios pagalbos vaistų poreikiu, LOPL paūmėjimo rizika [8].

Siekiant detalai įvertinti tiotropio *Respimat*<sup>®</sup> saugumą, atliktas didelės apimties TIOSPIR<sup>™</sup> (angl. *The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) tyrimas.

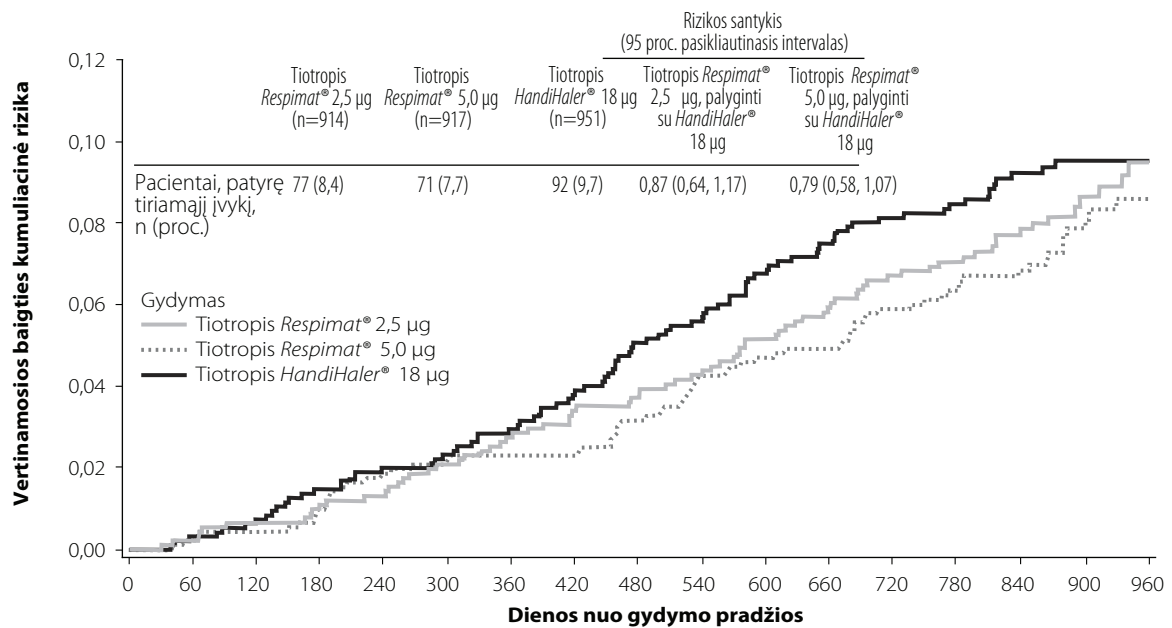
Atliekant TIOSPIR<sup>™</sup> tyrimo aposteriorinę analizę [8], vertintas tiotropio, įkvėpiamo per inhaliatorių *Respimat*<sup>®</sup> saugumas, vaisto veiksmingumas gydant stabilios eigos LOPL (≥2 mėnesius) paūmėjimus pacientams, prieš

tyrimą inhaliavusiems tiotropį inhaliatoriumi *HandiHaler*<sup>®</sup> (18 µg), o tyrimo metu pakeitusiems į inhaliatorių *Respimat*<sup>®</sup>. Taip pat vertintas galimas rizikos skirtumas keičiant vieną inhaliatorių (*HandiHaler*<sup>®</sup> 18 µg) kitu (*Respimat*<sup>®</sup> 2,5 µg ar 5 µg). Analizuoti tyrimo TIOSPIR<sup>™</sup> dalyvavusių LOPL sergančių pacientų, kurių podilatacinis Genslerio indeksas ( $FEV_1 / FVC$ )  $\leq 0,70$ ,  $FEV_1$  (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę)  $\leq 70$  proc. būtiną dydžio, turėjusių ne trumpesnę kaip 10 pakmečių rūkymo anamnezę ir prieš dalyvavimą tyrimo naudojusių inhaliatorių *HandiHaler*<sup>®</sup>, duomenys (n = 2 784). TIOSPIR<sup>™</sup> buvo tarptautinis, didelės apimties (n = 17 135), IIIb/IV fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių, įvykiu pagrįstas tyrimas. Pacientai, kurių duomenys vertinti *post-hoc* analizėje, atsitiktine tvarka suskirstyti į 3 grupes: vienoje grupėje tiotropis vartotas per inhaliatorių *Respimat*<sup>®</sup> po 2,5 µg (n = 914), kitoje grupėje – per *Respimat*<sup>®</sup> inhaliatorių po 5 µg (n = 918) arba per *HandiHaler*<sup>®</sup> inhaliatorių po 18 µg (n=952) 2–3 metus.

Tiotropį vartojant per inhaliatorių *Respimat*<sup>®</sup>, palyginti su inhaliatoriumi *HandiHaler*<sup>®</sup>, turėjo mirtingumo rizika buvo panaši (nustatyti paciento gyvybinių funkcijų rodikliai, rizikos santykis (RS); 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): *Respimat*<sup>®</sup> 2,5 µg RS – 0,87; 95 proc. PI – 0,64–1,17; *Respimat*<sup>®</sup> 5,0 µg RS – 0,79; 95 proc. PI – 0,58–1,07), nenustatyta tarp lyginamųjų grupių ir kliniškai



1 pav. Vaistų, įkvėpiamų per skirtingo tipo inhaliatorius, kaupimasis plaučiuose (scintigrafinis vaizdas)



Pacientų, turinčių įvykio riziką, skaičius	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	960
Tiotropis Respimat® 2,5 µg	914	911	907	903	901	894	887	882	877	872	865	858	824	788	647	355	129
Tiotropis Respimat® 5,0 µg	918	916	914	909	901	898	897	897	889	879	875	873	844	807	685	397	117
Tiotropis HandiHaler® 18 µg	952	949	944	937	932	930	923	914	902	895	885	879	836	806	675	386	146

2 pav. Laiko iki mirties (skiriant gydymą) Kaplano-Mejerio analizė

reikšmingo LOPL paūmėjimų, įskaitant ir sunkius paūmėjimus, rizikos ir dažnumo skirtumų [8]. Sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai ir mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* ir *HandiHaler®* inhaliatorių grupėse pasitaikė panašiai (sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,73, 95 proc. PI – 0,47–1,15; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,69, 95 proc. PI – 0,44–1,08; mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis širdžiai *Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,57, 95 proc. PI – 0,27–1,19; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,33–1,34) (2 pav.). Gydant mirtimi pasibaigusį nepageidaujimą komplikacijų dažnumas buvo mažesnis *Respimat®* 5,0 µg grupėje, palyginti *HandiHaler®* 18 µg grupe (*Respimat®* 2,5 µg grupėje RS – 0,78, 95 proc. PI – 0,55–1,09; *Respimat®* 5,0 µg grupėje RS – 0,62; 95 proc. PI – 0,43–0,89).

## APIBENDRINIMAS

LOPL – didelė finansinė ir socialinė našta visuomenei. Tik efektyvus ir saugus šios ligos gydymas gali pagerinti ligonio gyvenimo kokybę, klinikinius

simptomus. Viena naujausių aposteriorinių tyrimo TIOSPIR™ analizių rodo, kad pacientams, ne trumpiau kaip 2 mėnesius iki tyrimo pradžios gavusiems stabilų LOPL gydymą tiotropiu *HandiHaler®* 18 µg, tyrime pakeitus jį į tiotropį *Respimat®* 2,5 µg ar 5,0 µg, nepadidėjo nei mirties rizika (skaitine išraiška mirties rizika net buvo mažesnė), nei didžiųjų su širdies ir kraujagyslių sistema susijusių nepageidaujamų reiškinų dažnumas, palyginti su tiriamaisiais, ir toliau inhaliavusiais 18 µg tiotropio bromido per *HandiHaler®* inhaliatorių. Tiek naudojusius *Respimat®*, tiek *HandiHaler®* inhaliatorius ligos paūmėjimų skaičius buvo panašus. Šie duomenys sutampa su TIOSPIR™ tyrimo rezultatais. Ir tai tik dar kartą patvirtina tiotropio *Respimat®* saugumą, o akivaizdus gydymo efektas pasireiškia vartojant mažesnę bronchus plečiančio vaisto dozę. Tyrimu nustatyta, kad saugu keisti tiotropio *HandiHaler®* inhaliatorių *Respimat®* inhaliatoriumi, nes vaisto veiksmingumas nenukenčia.

## LITERATŪRA

- Raherison C., Girodet P.O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221. <http://err.ersjournals.com/content/18/114/213.full.pdf>
- Chronic obstructive pulmonary disease 2012

- update (COPD Review, Lancet). From the excellent Seminar in Lancet April 2012, the 2004 ATS statement, and our reviews of recent articles on COPD. *The Lancet*, Volume 379, Issue 9823, Pages 1341 - 1351, 7 April 2012. <http://pulmccm.org/2012/review-articles/chronic-obstructive-pulmonary-disease-2012-update-copd-review-lance>
- GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (UPDATED 2016). 2016 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- Vogelmeier C. et al. Effect of tiotropium vs. salmeterol on exacerbations: GOLD II and maintenance therapy naïve patients, *Respiratory Medicine* 2012. Prieiga per internetą: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.09.015>>.
- Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The Impact of Tiotropium on Mortality and Exacerbations When Added to Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonist Therapy in COPD. *Chest* 2012, January, 141, 1, 81–86.
- Hodder R., Kesten S., Menjoge S., Viel K. Outcomes in COPD patients receiving tiotropium or salmeterol plus treatment with inhaled corticosteroids. *International Journal of COPD* 2007, 2 (2), 157–167.
- Fležar M., Jahnz-Rózyk K., Enache G et al. SOSPE: SPIRIVA® observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2013;8:483-92.
- Ronald Dahl, Peter M A Calverley, Antonio Anzueto, Norbert Metzendorf, Andy Fowler, Achim Mueller, Robert Wise, Daniel Dussler. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Respimat in the TIOSPIR trial. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on January 7, 2016 - Published by group.bmj.com