

Tiotropio veiksmingumas gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

Aušra Kaletkienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Reikšminiai žodžiai: tiotropis, LOPL, *Respimat® Soft Mist™*.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. LOPL pasireiškia negrįžtama bronchų obstrukcija, dusuliu, kosuliu, skrepliavimu, jai būdingi paūmėjimai. GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) rekomendacijose nurodyta, kad ilgai veikiančios bronchodilatatoriai ligos simptomus mažina efektyviau nei trumpai veikiančios. Tiotropis yra vienas iš ilgai veikiančių bronchodilatatorių, blokuojantis muskarino receptorius. Vartojant tiotropį per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, veiklioji vaisto medžiaga lengviau patenka į kvėpavimo takus ir tolygiau juose pasiskirsto, todėl gydymo efektas geresnis. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ilgai veikiančio bronchodilatacinio vaisto tiotropio efektyvumą gydant LOPL.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje [1]. Prognozuojama, kad 2020 m. ši liga taps trečia dažniausia mirties priežastimi [1]. LOPL paplitimas įvairiose šalyse svyruoja nuo 3 proc. iki 57 proc. [2]. Sergamumas didėja vyresniame amžiuje. Tai siejama su ilgesne žmonių gyvenimo trukme, kuri lemia ilgesnį sąlytį su žalojančiu veiksnium [1].

Pagrindinė LOPL priežastis yra rūkymas, tačiau ligą gali sukelti ir kiti aplinkos oro teršalai: biomasės degalai, deganti mediena, dujos, dulkės, dūmai [1, 2]. LOPL būdinga lėta ir progresuojanti eiga, galimi paūmėjimai, kuriuos dažnai sukelia bakterinė ar virusinė kvėpavimo takų infekcija. Liga pasireiškia dusuliu, kosuliu ir skrepliavimu bei negrįžtama bronchų obstrukcija.

Pagrindiniai LOPL gydymo tikslai – palengvinti simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą bei gyvenimo kokybę, sumažinti paūmėjimų riziką ir padidinti pacientų išgyvenamumą [3]. Dažniausiai LOPL gydyti vartojami bronchodilatatoriai: beta 2 agonistai arba anticholinerginiai vaistai. Pagal GOLD rekomendacijas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, ilgai veikiančios bronchodilatatoriai yra patogesni pacientui ir efektyviau mažina ligos simptomus nei trumpai veikiančios bronchodilatatoriai [1]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti ilgai veikiančio bronchodilatacinio vaisto tiotropio efektyvumą gydant LOPL.

TIOTROPIO FARMAKODINAMIKA, EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Tiotropis – ilgai veikiančios muskarino receptorių blokatorius [4, 5]. Kvėpavimo takų lygiuosiuose raumenyse randami trijų tipų muskarininiai receptoriai: M1, M2

ir M3 [5]. M3 receptoriai dalyvauja bronchų spazmo patogenezėje ir gleivių sekrecijoje [5]. Tiotropis konkurenciniu būdu prisijungia prie M3 receptorių ir slopina cholinerginį acetylcholino poveikį, todėl bronchų lygieji raumenys atsipalaiduoja, sumažėja gleivių gamyba [4]. Šio vaisto poveikis priklauso nuo dozės dydžio ir trunka ilgiau negu 24 valandas. Kadangi tiotropio sudėtyje yra ketvirtinis azotas, įkvėptas vaistas bronchus veikia lokaliai ir nesukelia sisteminio poveikio [4, 5]. Tiotropio bronchų plečiamasis poveikis stiprus ir ilgas, nes jis lėtai atsiskiria nuo receptorių [4]. Įkvėpus tiotropio, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 5–7 minučių. 72 proc. kraujyje esančio tiotropio prisijungia prie plazmos baltymų [4]. Žmogaus organizme tiotropis biotransformuojamas minimaliai [4, 5]. Nedaug šio vaisto metabolizuojama kepenyse. Įkvėptas tiotropis pasišalina su šlapimu arba patenka į žarnyną ir išsiskiria su išmatomis [4].

2015 m. paskelbti duomenys peregistracinio saugumo stebėjimo studijos, kurioje buvo vertinamas ankstyvas gydymo tiotropiu poveikis pacientams, sergantiems įvairaus sunkumo LOPL, anksčiau gydytiems bent vienu trumpai veikiančiu bronchodilatatoriumi [3]. Dažniausiai pagal poreikį vartotas vaistas buvo salbutamolis (29,5 proc.), dažniausiai nuolat vartojamas trumpai veikiančios bronchodilatatorius – ipratropis (45,6 proc.). Tyrime dalyvavo 1332 pacientai iš 236 Lenkijos pulmonologijos klinikų. Tiriamiesiems skirta vartoti tiotropio 18 µg vieną kartą per dieną tris mėnesius. Gydymo efektas vertintas pasitelkus LOPL vertinimo klausimyną (*COPD Assessment Test, CAT*) (lentelė) prieš pradėdant tiotropio vartojimą ir po jo. CAT yra trumpas, paprastas klausimynas, skirtas LOPL simptomų įtakai įprastiniam paciento gyvenimui vertinti. Pirmojo vizito metu nustatytas CAT balas buvo 22,77. Po trijų mėnesių gydymo tiotropiu CAT balas su-

Lentelė. CAT klausimynas [6]

Aš niekada nekosėjau	1	2	3	4	5	Aš visą laiką kosėjau
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių	1	2	3	4	5	Mano plaučiai pilni skreplių
Visai nejaučiu krūtinės veržimo	1	2	3	4	5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždustu	1	2	3	4	5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždustu
Mano atliekama veikla namuose neribojama	1	2	3	4	5	Mano atliekama veikla namuose yra labai ribojama
Nepaisant mano plaučių būklės, išeidamas iš namų, jaučiuosi užtikrintas	1	2	3	4	5	Dėl savo plaučių būklės, išeidamas iš namų, jaučiuosi visiškai neužtikrintas
Miegu kietai	1	2	3	4	5	Dėl savo plaučių būklės miegu nekietai
Turiu daug energijos	1	2	3	4	5	Visiškai neturiu energijos

0–10 balų – lengva LOPL, 11–20 – vidutinio sunkumo LOPL, 21–30 – sunki LOPL, 31–40 – labai sunki LOPL.

mažėjo iki 15,7. Vidutinis CAT balo pokytis po trijų mėnesių – 7. Vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų CAT balas buvo mažesnis nei sergančių sunkia LOPL [3]. Visiems pacientams, sergantiems bet kurios eigos LOPL, nustatytas statistiškai reikšmingas pagerėjimas [3]. Būklė labiau pagerėjo tų pacientų, kurie sirgo sunkesnės formos LOPL. Tyrimo metu nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 1 proc. pacientų, tačiau nebuvo nė vieno sunkaus šalutinio reiškinio [3]. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys – burnos džiuvimas.

Tiotropis gali būti įkvėpiamas naudojant *Respimat*[®] *Soft Mist*TM arba *HandiHaler*[®] inhaliatorius [5]. *Respimat*[®] *Soft Mist*TM inhaliatorius naudoja mechaninę jėgą, kad, jo papurškus, susiformuotų aerozolio debesis, tinkamas inhaliacijai. Dauguma aerozolio dalelių yra 1–5 μm skersmens. Dalelių dydis ir dozė, patenkanti į plaučius, nepriklauso nuo paciento įkvėpimo pastangų [5]. Aerozolio debesis, suformuotas *Respimat*[®] *Soft Mist*TM, lėčiau juda ir ilgiau veikia, lyginant su kitų inhaliatorių [5]. Naudojant *Respimat*[®] *Soft Mist*TM, vaisto veiklioji medžiaga efektyviau pasiskirsto kvėpavimo takuose nei naudojant sausų miltelių inhaliatorius, mažesnė vaisto patekimo į burną ir ryklę tikimybė [5].

Tyrimai rodo, kad tiotropis, įkvėptas per *Respimat*[®], greitai pagerina plaučių funkciją pacientams, sergantiems LOPL [5]. Pastebimas ir reikšmingas forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV₁) padidėjimas praėjus 30 min. po pirmos tiotropio dozės per *Respimat*[®] inhaliatorių. Pirmąją gydymo dieną teigiamas efektas (FEV₁ padidėjo ≥15 proc. nuo pradinio praėjus 2 val. po pirmos dozės) nustatytas 64 proc. pacientų, gydytų 5 μg tiotropio per *Respimat*[®] inhaliatorių, 72 proc. – 10 μg per *Respimat*[®], 57 proc. – 18 μg per *HandiHaler*[®] ir 22 proc., gavusiųjų placebo [7]. Kartą per dieną vartojamas tiotropis per *Respimat*[®] inhaliatorių palaiko ilgiau trunkančią bronchodilataciją LOPL sergantiems pacientams.

Vokietijoje atlikta stebėjimo studija, kurioje 1230 LOPL sergančių pacientų šešias savaites gydyti 5 μg tiotropio per *Respimat*[®] inhaliatorių, – vertintas šio vaisto efektyvumas [8]. Tiriamieji LOPL sirgo vidutiniškai 7,5 metų. 35 proc. pacientų tyrimo metu rūkė [8]. Gydymas buvo vertinamas naudojant klausimyną, atspindintį pacientų fizinę būklę. Po gydymo tiotropiu pacientų fizinis

aktyvumas statistiškai reikšmingai pagerėjo, o 76,9 proc. pacientų buvo patenkinti ar labai patenkinti *Respimat*[®] inhaliatoriumi [8].

Tiotropis, vartojamas per *Respimat*[®] inhaliatorių, yra gerai toleruojamas, dažniausios nepageidaujamos reakcijos, pvz., burnos džiuvimas, susijusios su anticholinerginiu poveikiu [5].

APIBENDRINIMAS

Pagal GOLD rekomendacijas, sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, ilgai veikiantys bronchodilatatoriai efektyviau mažina ligos simptomus nei trumpai veikiantys bronchodilatatoriai. Tiotropis yra ilgai veikiantis bronchodilatatorius, blokuojantis muskarininius receptorių. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis yra efektyvus vaistas, mažinantis LOPL ligos simptomus, didinantis fizinį aktyvumą ir gerinantis pacientų gyvenimo kokybę, sukelia nedaug ir lengvų šalutinių reakcijų, daugiausia dėl anticholinerginio poveikio. Įkvėpus tiotropio per *Respimat*[®] *Soft Mist*TM inhaliatorių, veiklioji medžiaga lengvai patenka ir efektyviau pasiskirsto kvėpavimo takuose, todėl gydymo efektas geresnis, mažiau vaisto patenka į burną ir ryklę. Klinikinių tyrimų duomenimis, naudojant šį inhaliatorių, labiau pagerėja plaučių funkcijos rodikliai. Tiotropis yra efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas vaistas, skirtas LOPL gydyti.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
2. Nowak D, Berger K, Lippert B, Kilgert K, Caesar M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med.* 2005;4(6):381–95.
3. Rózyk KJ, Szeziel P. Early impact of treatment with tiotropium, long-acting anticholinergic preparation, in patients with COPD – real-life experience from an observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:613–23.
4. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Available from URL: http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=17931&thislanguage=lang_lt.
5. Keating GM. Tiotropium *Respimat*[®] *Soft Mist*TM inhaler: a review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014;74(15):1801–16.
6. COPD Assessment Test. Available from URL: <http://www.catestonline.org>.
7. Van Noord JA, Cornelissen PJG, Aumann J-L, et al. The efficacy of tiotropium administered via *Respimat Soft Mist Inhaler*TM or *HandiHaler* in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103(1):22–9.
8. Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium *Respimat* improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:367–73.