

# Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir tiotropis

## SOSPES tyrimo rezultatai

Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – apatinių kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga nevisiškai išnykstanti ir progresuojanti kvėpavimo takų obstrukcija, susijusi su nenormalia plaučių uždegimo reakcija į įkvėpiamas kenksmingas daleles ar dujas. LOPL yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių Europoje. Čia jai gydyti išleidžiama iki 102 mlrd. eurų per metus, o nuo LOPL miršta 200–300 tūkst. ligonių kasmet.

Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, LOPL nusineša maždaug 2 750 tūkst. gyvybių (4,8 proc. mirčių) per metus [1]. Pagal 2014 m. GOLD (angl. *The Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease*) rekomendacijas ilgo veikimo anticholinerginiai preparatai, įskaitant tiotropį, lieka pirmos eilės vaistais B, C, D grupių pacientams ir kaip gydymo alternatyva siūlomi A grupės pacientams.

Tiotropio efektyvumas jau įrodytas daugybe klinikinių tyrimų (pvz.: TIOSPIR®, UPLIFT®) modeliuojant įvairias galimas klinikines LOPL situacijas. Vis dėlto tyrimas, skirtas įvertinti ligonių gyvenimo kokybei ir vaisto efektyvumui gydant dažniausiomis gretutinėmis ligomis sergančius pacientus, buvo atliktas visai neseniai: SOSPEs tyrimo rezultatai publikuoti 2013 metais. Jie nenustebino – gydymas tiotropiu ir šiame tyrime buvo veiksmingas ir davė gerų rezultatų.

### ĮVADAS

Kliniškai LOPL būdinga dusulys (dažniausiai nuolatinis ir ilgainiui progresuojantis), mažėjantis fizinio krūvio toleravimas, lėtinis kosulys ir skrepliavimas. Šie simptomai gali ūmai sustiprėti, t. y. paūmėti, o paūmėjimai gali dažnai kartotis, riboti paciento įprastinę kasdienę veiklą. Nuolat

progresuojantys LOPL simptomai blogina ne tik bendrąją ligonio sveikatos būklę, bet ir gyvenimo kokybę. Kadangi LOPL dažniausiai serga vidutinio ir vyresnio amžiaus asmenys, jiems būdingos kitos gretutinės lėtinės ligos dar labiau blogina gyvenimo kokybę. Kol kas LOPL nėra išgydoma, taigi itin aktualus jos gydymo tikslas – gerinti gyvenimo kokybę. LOPL sergantiems asmenims svarbu taikyti tinkamą gydymą: skirti efektyvių ir saugių vaistų, kurie reikšmingai pagerina ne tik ligos simptomus, bet ir gyvenimo kokybę.

### LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Pagal 2011 m. GOLD rekomendacijas LOPL gydymas turi būti skiriamas ne tik atsižvelgiant į bronchų obstrukcijos spirometrinį FEV<sub>1</sub> (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) rodiklį, bet ir į simptomų sunkumą, paūmėjimų anamnezę – kitaip tariant, skirstant pacientus į keturias grupes: A, B, C ar D (1 lentelė). 2014 m. atnaujintose GOLD (GOLD 2014) LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijose bronchų plečiamieji vaistai lieka pagrindiniai gydant LOPL simptomus (skiriami tiek esant lengvai, tiek labai sunkiai LOPL (2 lentelė)). Jose nurodomi

1 lentelė. LOPL sergančių ligonių grupės (GOLD 2011, 2014)

Pacientų grupės	Simptomai / rizika	Klasifikacija pagal spirometrijos rodmenis	Paūmėjimai (k. per metus)	mMRC	CAT
A	Mažai simptomų, maža rizika	GOLD 1 ar 2	≤ 1	0–1	< 10
B	Daugiau simptomų, maža rizika	GOLD 1 ar 2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Mažai simptomų, didelė rizika	GOLD 3 ar 4	≥ 2	0–1	< 10
D	Daugiau simptomų, didelė rizika	GOLD 3 ar 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

mMRC (angl. *Modified British Research Council questionnaire*) – modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos klausimynas dusuliui įvertinti; CAT (angl. *COPD assessment test*) – LOPL vertinimo testas.

ir svarbiausi šia liga sergančių pacientų gydymo tikslai: mažinti ligos simptomus (juos lengvinti, retinti, gerinti fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas, profilaktika, mirštamumo mažinimas) [2].

Daugėja klinikinių tyrimų, kuriais vertinamas LOPL gydyti vartojamų vaistų efektyvumas ir saugumas. Kartais jų duomenys būna labai prieštaringi, todėl rezultatams patvirtinti arba paneigti reikalingi papildomi klinikiniai tyrimai.

Tiotropis, vienas dažniausiai vartojamų bronchų plečiamųjų vaistų LOPL gydyti, taip pat plačiai tyrinėjamas saugumo ir efektyvumo požiūriu. Iki šiol atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, vaistas gerina LOPL sergančių ligonių plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, fizinio krūvio toleravimą, retina ligos paūmėjimus [3–9].

LOPL klinikiams simptomams vertinti sukurtas ne vienas klausimynas. GOLD rekomenduoja naudoti modifikuotą Britų medicinos tyrimų tarybos klausimyną dusuliui vertinti (angl. *modified British Research Council questionnaire*, mMRC) (3 lentelė) arba LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment test*, CAT). Nors mMRC dusulio klausimynu vertinama dusulio sąlygota negalia, juo remiantis galima nustatyti ir kitus sveikatos būklės rodiklius, numatyti mirties ateityje riziką [10]. CAT nustatoma LOPL įtaka kasdieniam paciento gyvenimui ir savijautai siejasi su ligonio gyvenimo kokybe, įvertinta pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's respiratory questionnaire*, SGRQ ([http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ\\_download/Original%20English%20version.pdf](http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/Original%20English%20version.pdf)); klausimynas gali būti naudojamas tiek astmos, tiek LOPL atvejais). Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas – pripažintas su sveikata susijęs gyvenimo kokybės rodiklis, atspindintis kvėpavimo sutrikimus skalėje nuo 0 iki 100. Mažiausias kliniškai reikšmingas šio klausimyno skirtumas yra 4.

## SOSPES TYRIMAS

Vidurio ir Rytų Europos regione atliktas atviras perspektyvusis vienos grupės (be kontrolinės) stebėjimo tyrimas SOSPEs, trukęs beveik vienerius metus. Šis neintervencinis LOPL gydymo tyrimas skirtas įvertinti tikrąjį tiotropio (per *HandiHaler*® inhaliatorių) poveikį kasdieniame žmogaus gyvenime gydant 2 ir 3 laipsnio LOPL pagal GOLD, neatmetant jo gretutinių ligų. Į tyrimą buvo įtraukiami stabilia LOPL ( $\geq 1$  mėnesis iki tyrimo nepatyrę LOPL paūmėjimo) sergantys asmenys; 4 savaites iki tyrimo pradžios nebuvo gydyti tiotropiu, atitikę tiriamojo vaisto apraše nurodomas vaisto skyrimo indikacijas, suprantantys pateiktos gyvenimo kokybę vertinančios anketos kalbą, turintys pažinimo ir funkcinių gebėjimų, reikalingų užbaigti klausimyną be pagalbos. Neriboti jokie kiti vartojami vaistai, gretutinės ligos, skubiosios pagalbos ir papildomi vaistai, kurių reikėjo tyrimo dalyviams. Gydymo taktiką kiekvienu atveju parinkdavo pacientą gydantis gydytojas.

**2 lentelė.** Medikamentinis LOPL gydymas (GOLD 2013)

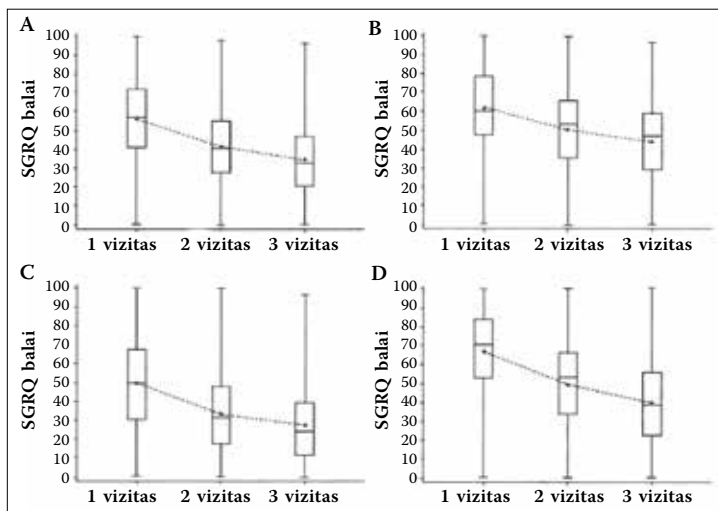
Grupė	Pirmos eilės vaistas	Antros eilės vaistas	Alternatyva*
A	Pagal poreikį: TV anticholinerginis vaistas arba TV beta 2 agonistas	IV anticholinerginis vaistas arba IV beta 2 agonistas arba TV beta 2 agonistas + TV anticholinerginis vaistas	Teofilinas
B	IV anticholinerginis vaistas arba IV beta 2 agonistas	IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas	TV anticholinerginis vaistas ir/arba TV beta 2 agonistas  Teofilinas
C	IGK + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas	IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas + Fosfodiesterazės-4 inhibitorius arba IV beta 2 agonistas + fosfodiesterazės-4 inhibitorius	Teofilinas
D	IGK + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas	IGK + IV beta 2 agonistas + IV anticholinerginis vaistas arba IGK + IV beta 2 agonistas ir fosfodiesterazės 4 inhibitorius arba IGK + IV beta 2 agonistas ir fosfodiesterazės 4 inhibitorius arba IV anticholinerginis vaistas + IV beta 2 agonistas arba IV anticholinerginis vaistas + fosfodiesterazės 4 inhibitorius	Karbocisteinas  TV beta 2 agonistas ir/arba TV anticholinerginis vaistas  Teofilinas

TV – trumpo veikimo, IV – ilgo veikimo, IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai.

**3 lentelė.** Modifikuotas Britų medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimynas dusuliui vertinti

Laipsnis	Dusulio įvertinimas
0	Aš uždūstu tik sunkaus krūvio metu
1	Aš uždūstu, kai skubu eidamas lygia vieta ar lipdamas į kalnelį.
2	Aš einu lėčiau dėl dusulio lygia vieta nei bendraamžiai arba turiu sustoti atsikvėpti eidamas sau įprastu greičiu.
3	Aš turiu sustoti atsikvėpti nuėjęs 100 m ar po kelių minučių ėjimo.
4	Dėl dusulio aš negaliu išeiti iš namų arba dūstu rengdamasis.

SOSPES tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti gyvenimo kokybę (remiantis SGRQ klausimyno rezultatais) LOPL pacientams, gydomiems tiotropiu (vienu ar su kitais LOPL vaistais). Antriniais vertinimo tikslais: kokie vaistai buvo vartoti kartu su tiotropiu, kaip buvo laikytasi tiotropio inhaliavimo režimo.



**Pav.** SGRQ klausimyno bendro rezultato pokyčiai SOSPES klinikinio tyrimo metu

Tyrimo rezultatuose pabrėžiama, kad gydymo tiotropiu režimo buvo laikomasi gana griežtai, mat, pajutę sveikatos būklės pagerėjimą, pacientai buvo labiau linkę jo tinkamai laikytis. Tyrimu įrodytas geras tiotropio efektyvumas nepaisant gretutinių ligų. Remiantis tyrimo duomenimis, per šešis tiotropio vartojimo mėnesius LOPL sergančių asmenų su sveikata susijusi gyvenimo kokybė akivaizdžiai pagerėja nepaisant amžiaus, kitų gretutinių ligų ir jų sunkumo, taip pat rūko jie ar ne.

Tyrimė dalyvavo 4 854 LOPL sergantys asmenys iš šešių Vidurio ir Rytų Europos šalių: Kroatijos, Lenkijos, Rumunijos, Rusijos, Slovakijos ir Slovėnijos. Pacientai pas gydytoją lankėsi 3 kartus per 6 mėnesių stebėjimo laikotarpį (pradinis vizitas, 3-ią ir 6-tą mėnesį). Beveik visi pacientai gydančiųjų gydytojų pagal LOPL sunkumą buvo priskirti 2 ar 3 GOLD grupei (89 proc.), 50 proc. sirgo sunkia (GOLD 3) ar labai sunkia (GOLD 4) LOPL. Prieš pradėdant tyrimą, 67,4 proc. pacientų nuolat vartojo vaistus LOPL gydyti: dažniausiai ilgo veikimo beta 2 agonistus (24,5 proc.), trumpo veikimo beta 2 agonistus (22,9 proc.), teofiliną (20,1 proc.), ilgo veikimo beta 2 agonistą su inhaliuojamuoju gliukokortikoidu (20,0 proc.) ir inhaliuojamąjį gliukokortikoidą (15,4 proc.). Dauguma pacientų turėjo bent vieną gretutinę ligą (75,1 proc.), dažniausiai širdies (41,6 proc.) ar periferinių ir smegenų kraujagyslių (37,4 proc.) [11].

Tyrimo duomenimis, nors Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL nėra paplitusi labiau nei kitoje pasaulio ar Europos dalyje, nedidžiųjų LOPL atvejų čia pasitaiko dažniau. SOSPES tyrimu nustatyta, kad Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL sirgusių pacientų būklė buvo gerokai sunkesnė, nei rodė ligšioliniai klinikiniai tyrimai. Pabrėžiama, kad Vidurio ir Rytų Europos regione LOPL sergantys asmenys pas gydytojus apsilanko pavėluotai, jau sirgdami toli pažengusia ar sunkia LOPL. Neintervenciniu tyrimu atskleista, kad LOPL gydymas Vidurio ir Rytų Europos regione ne visada grindžiamas tarptautinių gairių rekomendacijomis.

Tiriamųjų gyvenimo kokybė buvo vertinta SGRQ klausimynu. Pagrindinis tiotropio veiksmingumo vertinimo kriterijus – SGRQ bendro rezultato vidutinis pokytis nuo pradinio vizito iki stebėjimo laikotarpio pabaigos po 6 mėnesių. Gydant 18 µg tiotropio doze vieną kartą per parą, SGRQ klausimyno rezultatas buvo statistiškai ir kliniškai reikšmingas (per 21,7 vienetų,  $p < 0,0001$ , pav.) – jis sumažėjo (pagerėjo) nepaisant rūkymo, širdies ligų [11]. Duomenų analizė rodo, kad amžius, gydymo režimo laikymasis ir ligos grupė pagal GOLD yra svarbūs veiksniai, turintys įtakos bendrajai LOPL ligonio būklei.

## APIBENDRINIMAS

LOPL ne tik sutrikdo ligonių sveikatos būklę, bet ir riboja fizinį aktyvumą, blogina gyvenimo kokybę. Gydant turi būti siekiama ne vien palengvinti simptomus, suretinti paūmėjimus, bet ir pagerinti gyvenimo kokybę. SOSPES tyrimo rezultatai patvirtina tiotropio *HandiHaler*<sup>®</sup>, kaip pirmos eilės vaisto, naudą taikant palaikomąjį LOPL gydymą. Tiotropis (*HandiHaler*<sup>®</sup>) ne tik gerina plaučių funkciją, fizinio krūvio toleravimą, mažina ligos paūmėjimų skaičių (įrodyta iki šiol atliktais tyrimais), bet ir reikšmingai pagerina ligonių gyvenimo kokybę (įrodyta ankstesniais tiotropio klinikiniais tyrimais ir naujuoju SOSPES tyrimu). SOSPES patvirtinta, kad tiotropis yra veiksmingas nepaisant gretutinių ligų, rūkymo.

## LITERATŪRA

1. Raheison C, Girodet P. O. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2014 update. Internetinė prieiga [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2014\\_Jun11.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf)
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013 update. Internetinė prieiga [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf)
4. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD002876.
5. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3:127–36.
6. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543–54.
7. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364:1093–103.
8. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Current opinion in pulmonary medicine* 2010; 16:97–105.
9. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333–9.
10. Malakauskas K. Naujasis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos sunkumo vertinimas (pagal GOLD 2011). *Pulmonologija, imunologija ir alergologija*, 2012; 1 (10): 6–9.
11. Fležar M, Jahnz-Rózyk K, Enache G et al. SOSPES: SPIRIVA<sup>®</sup> observational study measuring SGRQ score in routine medical practice in Central and Eastern Europe. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2013; 8:483–92.