

Tiotropio vieta gydant LOPL paūmėjimą

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšmingi žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, paūmėjimas.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – progresuojanti kvėpavimo takų liga, viena dažniausių neįgalumo ir mirties priežasčių pasaulyje. Kvėpavimo takų praplėtimas, bronchus plečiančių vaistų parinkimas yra LOPL gydymo pagrindas. Tiotropis – ilgo veikimo anticholinerginis vaistas, patvirtintas LOPL gydyti, efektyviai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą.

Straipsnyje pristatomi LOPL paūmėjimo apibrėžimai, pagrindiniai diagnostikos kriterijai, medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo principai.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra rimta sveikatos priežiūros ir ekonominė problema, nes mirštamumo priežasčių skalėje užima 4 vietą po išeminės širdies ligos, piktybinių navikų ir smegenų kraujagyslių ligų [1]. Be to, prognozuojama, kad 2020 metais ji bus trečia pagal dažnumą mirties priežastis [2].

Numatant LOPL ligonio ilgalaikio gydymo taktiką, svarbu nustatyti ligos sunkumą, jos poveikį paciento sveikatos būklei ir ligos paūmėjimo, paciento hospitalizavimo bei mirties riziką. Vien LOPL sergančių asmenų, hospitalizuotų dėl hiperkapnijos, hospitalinis mirštamumas siekia 10 proc., o metinis mirštamumas – 40 proc., todėl kiekvienam pacientui, kuriam diagnozuota LOPL, gydytojas turi paaiškinti, kaip atpažinti ir įvertinti savo būklės pablogėjimą, kaip elgtis paūmėjus ligai.

LOPL PAŪMĖJIMO DIAGNOSTIKA

LOPL paūmėjimu vadinamas ūmus ligonio būklės pablogėjimas, pasireiškiantis suintensyvėjusiu dusuliu, kosuliu

ir (ar) skrepliavimu, dėl kurio tenka keisti reguliarių paciento gydymą [3]. Diagnozuojant LOPL paūmėjimą, be pagrindinių požymių (dusulio, kosulio ir skrepliavimo), galimi ir kiti, nespecifiniai, požymiai: tachikardija, padažnėjęs alsavimas, nemiga ar mieguistumas, nuovargis, depresija, dezorientacija, pablogėjęs krūvio toleravimas, karščiavimas, todėl visada būtina įvertinti ir kitas galimas būklės pablogėjimo priežastis: pneumoniją, pneumotoraksą, eksudacinį pleuritą, plaučių arterijos emboliją, širdies aritmiją, širdies nepakankamumą.

Naujausios LOPL diagnostikos ir gydymo rekomendacijose teigiama, kad prieš parenkant LOPL gydymą pacientui atsižvelgiama ne vien į jo plaučių funkciją, bet ir į paūmėjimų skaičių anamnezėje (lentelė). Tiksliausiai prognozuoti dažnus LOPL paūmėjimus (2 ir daugiau per metus) galima vertinant ligonio anamnezės duomenis apie anksčiau įvykusius ir gydytus ligos paūmėjimus. Be to, bronchų obstrukcijos pablogėjimas susijęs su padidėjusia LOPL paūmėjimų ir mirties rizika. Kadangi patys ligos paūmėjimai greitina plaučių funkcijos blogėjimą, blogina sveikatos būklę ir didina mirties riziką, paūmėjimų rizikos įvertinimas laikytinas ir nepalankios baigties rizikos įvertinimu. Todėl pastarųjų metų LOPL gydymo rekomendacijose vienas pagrindinių LOPL gydymo tikslų – paūmėjimų profilaktika [3].

LOPL PAŪMĖJIMO GYDYMAS

Pagal atnaujintas 2014 metų GOLD LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas šia liga sergančių ligonių pagrindiniai gydymo tikslai sugrupuoti į 2 grupes: mažinti simptomų dažnumą (simptomų slopinimas, fizinio krūvio toleravimo ir sveikatos būklės gerinimas) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas bei profilaktika ir mirštamumo mažinimas) [3].

Pacientai, kuriems LOPL paūmėjimo nebūtina gydyti ligoninėje, gali būti gydomi namuose. Tokiu atveju,

Lentelė. LOPL rizikos vertinimas

- A grupės pacientas – maža rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) ≤ 1 paūmėjimas per metus ir mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- B grupės pacientas – maža rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) ≤ 1 paūmėjimas per metus ir mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.
- C grupės pacientas – didelė rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) ≥ 2 paūmėjimai per metus ir mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- D grupės pacientas – didelė rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) ≥ 2 paūmėjimai per metus ir mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.

GOLD – globali LOPL iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); mMRC – modifikuotas D. Britanijos medicinos tyrimų tarybos klausimynas (angl. *modified British Research Council questionnaire*, mMRC); CAT – LOPL vertinimo testas (angl. *COPD Assessment test*, CAT).

be tinkamo ar koreguoto gydymo, papildomai galima skirti (pageidaujama pro tarpinę) trumpai veikiančią inhaliuojamąją beta 2 agonistą ar didinti jau iki paūmėjimo vartoto šio vaisto dozę ir (ar) vartojimo dažnumą. Jei trumpai veikiantis anticholinerginis vaistas dar nebuvo vartotas iki ligai paūmėjant, jo gali būti skiriama papildomai, kol palengvės LOPL simptomai. Geriamieji gliukokortikoidai greitina sveikimą, gerina plaučių funkciją bei mažina hipoksemiją LOPL paūmėjimo metu, todėl skirtini pacientams, kurių FEV₁ <50 proc. Rekomenduojama 30–40 mg dozė vartoti 7–10 dienų.

Stacionarinis LOPL gydymas turi būti pradėtas nuo kontroliuojamos oksigenoterapijos, geriamųjų ir (ar) į veną leidžiamų gliukokortikoidų ir didinant bronchus plečiančių vaistų vartojimą. Iki dviejų trečdalių visų LOPL paūmėjimų sukelia kvėpavimo takų bakterinė ar virusinė infekcija. Todėl antibakterinis gydymas, jei LOPL paūmėjusi, tinka ne visais atvejais, o tik atsiradus bakterinės infekcijos požymių.

BRONCHUS PLEČIANTYS VAISTAI

Bronchus plečiantys vaistai užima svarbią vietą gydant LOPL ir yra simptominio gydymo pagrindas. Pagal GOLD gydymo rekomendacijas ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai skirtini palaikomajam gydymui vidutinio sunkumo ir sunkesnės stadijos LOPL sergantiems pacientams. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad ilgo veikimo anticholinerginiai vaistai, kurių vienintelis atstovas yra tiotropis, rekomenduojami kaip pirmaeiliai B, C ir D grupių LOPL pacientams, o kaip antraeiliai – visų grupių LOPL pacientams [3].

Tiotropis – tai anticholinerginis vaistas, kuris veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą, t. y. cholinerginį bronchų spazmą. Tiotropis pasižymi ilgalaikiu bronchus plečiančiu poveikiu ir hiperinfliacijos (oro spąstų) mažinimu.

UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo duomenys pirmą kartą paskelbti 2008 metais. Tai itin didelės apimties tyrimas, kuriame dalyvavo 5993 LOPL sergančių pacientai iš 490 tyrimo centrų 37 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą. Šiame tyrime, kuris truko ketverius metus, lygintas tiotropio po 18 µg vieną kartą per parą ir placebo poveikis LOPL ir nustatyta, kad tiotropis sumažina plaučių funkcijos blogėjimo spartą ir ligos paūmėjimų riziką [4]. Atlikus vidutinio sunkumo LOPL pogrupo analizę pastebėta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropium pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais (inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, ilgai veikiančiais beta agonistais, teofilinu ar anticholinerginiais), plaučių funkcijos blogėjimo sparta buvo mažesnė ir pagerėjo klinikiniai simptomai [7]. Kadangi nustatyta, kad tiotropio grupėje plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo geresnė nei kontrolinėje, gydymą rekomenduojama pradėti esant vidutinio sunkumo LOPL. Kiti klinikiniai tyrimai patvirtino šiuos rezultatus. Negro su bendr. atliko retrospektyvų tyrimą: analizavo duomenis lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų, kuriems skirtas gydymas tiotropio 18 µg vieną kartą per parą. Jie nustatė, kad tiotropis veiksmingesnis gydant pacientus, kurių bronchų obstrukcija mažesnė, bei patvirtino gydymo tiotropium naudą esant ankstyvųjų sta-

dijų ligai [8]. Tyrimų duomenys patvirtina, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropium suteikia papildomos naudos sergant vidutinio sunkumo LOPL, todėl rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau.

Kitame didelės apimties atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 3991 LOPL pacientas (FEV₁ <60 proc.) [9]. Tiriamieji 48 sav. gydyti 5 µg tiotropio per parą, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, kartu buvo leidžiama vartoti ir kitus inhaliuojamuosius vaistus, išskyrus anticholinerginius. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pasiekti: statistiškai reikšmingai pagerėjo FEV₁ bei po gydymo prailgėjo laikas be LOPL paūmėjimo. Van Noord ir bendr. [10] palygino efektyvumą bei saugumą tiotropio, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, ir tiotropio, vartojamo per *HandiHaler*. Jie išanalizavo du panašius tyrimus ir palygino 5 µg ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupes su 18 µg tiotropio *HandiHaler* grupe bei placebo grupe. Pagrindinis tyrimo tikslas – palyginti FEV₁ pokyčius grupėse. Visose grupėse, kuriose gydyta tiotropium, reikšmingai pagerėjo FEV₁, lyginant su placebo grupe. 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupėse FEV₁ pokyčiai nesiskyrė, bet buvo statistiškai reikšmingai geresni nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. II fazės klinikinio tyrimo, kuriame lygintos 5 µg tiotropio *Respimat* ir *HandiHaler* grupės, rezultatai buvo panašūs, nors tyrimas buvo mažesnės apimties ir trumpesnės trukmės [11].

TIOTROPIO BROMIDO SAUGUMAS

Klinikinis tyrimas TIOSPIR (angl. *Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) – atsitiktinių imčių dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas, kurio tikslas – palyginti saugumą ir efektyvumą tiotropio, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, su tiotropium, vartojamu per *HandiHaler* (atkreipiant dėmesį į mirties riziką ir širdies kraujagyslių ligas (ŠKL) [6]. Tyrime dalyvavo 17 135 LOPL sergantys pacientai. Kiekvienas tyrime dalyvavęs pacientas gavo po 2 inhaliatorius (vieną *Respimat* inhaliatorių su 1,25 µg ar 2,5 µg arba 18 µg *HandiHaler* inhaliatorių), tačiau tik viename iš jų buvo tiotropio (kitame – placebo).

Pacientai stebėti 12 savaičių, paskutinis vizitas – praėjus 30 dienų po gydymo. Iš tyrime dalyvavusių gydytų pacientų 13 199 (77,1 proc.) nenutraukė gydymo anksčiau laiko. Grupių charakteristikos reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 65 ± 9 metai, 71 proc. sudarė vyrai, iš kurių 38 proc. teberūkė tyrimo metu, o vidutinis FEV₁ buvo 48 proc. numatyto dydžio. Gydymo pradžioje apie 50 proc. pacientų vartojo vaistų nuo ŠKL, taip pat ilgo veikimo beta 2 agonistų (62 proc. vartojo iki tyrimo, o 68 proc. – tyrimo metu), gliukokortikoidų (59 proc. vartojo iki tyrimo, 68 proc. – tyrimo metu). Apie 11 proc. tiriamųjų anamnezėje būta aritmijų. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – mirtis nuo bet kurios priežasties. Nustatyta, kad bendrojo mirštamumo santykinė rizika (SR) 5 µg *Respimat* grupėje buvo 0,96, palyginti su *HandiHaler* grupe (95 proc. PI 0,84–1,09), o 2,5 µg *Respimat* grupėje – 1,00, palyginti su *HandiHaler* grupe (95 proc. PI 0,87–1,14). Kadangi PI viršutinė riba geroškai nesiekė iš anksto numatytos 1,25 reikšmės, abi tiotropio *Respimat* dozės prilygo tiotropiumui *HandiHaler* pagal

bendrojo mirštamumo riziką. Mirtis nuo bet kurios priežasties ištiko 7,7 proc. pacientų 2,5 µg tiotropio *Respimat*, 7,4 proc. – 5 µg tiotropio *Respimat* ir 7,7 proc. – 18 µg tiotropio *HandiHaler* grupėse. Panašūs rezultatai gauti ir analizuojant pacientų, gavusių bent vieną vaisto dozę, duomenis (atitinkamai 6,3 proc., 5,7 proc. ir 6,3 proc.). Mirties priežasčių pasiskirstymas tarp grupių buvo panašus, įskaitant ir mirties nuo ŠKL (atitinkamai 2,1 proc., 2,0 proc. ir 1,8 proc.). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp abiejų dozių tiotropio *Respimat* ir tiotropio *HandiHaler* grupių neužfiksuota. Didesnė mirties rizikos nenustatyta ir tiems pacientams (n = 1 221), kurie buvo patyrę aritmijas (bendrasis mirštamumas 5 µg tiotropio *Respimat* grupėje – 10,6 proc., o 18 µg tiotropio *HandiHaler* – 12,9 proc.; SR – 0,81, 95 proc. PI 0,58–1,12).

Kita pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – pirmasis LOPL paūmėjimas. Lyginant LOPL paūmėjimų dažnumą 5 µg tiotropio *Respimat* ir 18 µg *HandiHaler* grupėse, SR buvo 0,98 (95 proc. PI 0,93–1,03), o skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas (p = 0,42).

Sunkių nepageidaujamų reiškinių pasireiškė trečdaliui tiriamųjų. Kaip ir tikėtasi, daugiausia buvo kvėpavimo takų sutrikimų (17,8 proc. – 2,5 µg *Respimat*, 16,8 proc. – 5 µg *Respimat* ir 17,0 proc. – *HandiHaler* grupėse). Nepageidaujamų ŠKL komplikacijų visose tiriamųjų grupėse pasireiškė panašiai: atitinkamai 3,9 proc., 3,9 proc. ir 3,6 proc. Aritmijų dažnumas buvo atitinkamai 2,3 proc., 2,1 proc. ir 2,1 proc. Taigi, ištyrus daugiau nei 17 tūkst. LOPL sergančių pacientų, galima teigti, kad tiotropio dozės, vartojamos per skirtingų tipų inhaliatorius, yra panašiai saugios ir veiksmingos, todėl gali būti drąsiai skiriamos LOPL gydyti.

APIBENDRINIMAS

Atnaujintose 2014 metų GOLD LOPL gydymo gairėse daug dėmesio skiriama LOPL paūmėjimų profilaktikai ir gydymui, ypač sunkių, kuriuos reikia gydyti stacionare. Įrodyta, kad jie turi įtakos galimų paūmėjimų dažnumui ateityje, LOPL sunkumui, pacientų gyvenimo kokybei, be to, didina mirštamumo riziką. Todėl LOPL gydymas turi būti parenkamas kiekvienam pacientui individualiai. Beveik visų grupių pacientams kaip pirmos eilės ir visų grupių pacientams kaip antros eilės vaistas gali būti skiriamas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas tiotropis, kuris veiksmingai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą bei yra saugus kaip kiti inhaliuojamieji preparatai.

UPLIFT tyrime mirties tikimybė per 4 metus tiotropio grupėje buvo 14,4 proc., o placebo – 16,3 proc. Panašūs mirtingumo rodikliai nustatyti tiek ilgai veikiančio beta 2 agonisto salmeterolio, tiek inhaliuojamojo gliukokortikoido flutikazono grupėse TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*) klinikiniame tyrime – tikėtinas mirtingumas per 3 metus flutikazono grupėje buvo 16,0 proc., salmeterolio grupėje – 13,5 proc., flutikazono ir salmeterolio derinio grupėje – 12,6 proc. TIOSPIR tyrimo duomenimis, mirtingumas pacientų, sirgusių ŠKL, tiotropio *Respimat* grupėje nebuvo didesnis nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. Tiotropio *Respimat* grupėje per visą

tyrimą nenustatyta ir dažnesnių ritmo sutrikimų. TIOSPIR tyrimo rezultatai prieštarauja neseniai paskelbtoms išvadoms, jog tiotropį *Respimat* vartojančių LOPL pacientų mirštamumas yra didesnis nei vartojančių tiotropį *HandiHaler*. Tyrimo autoriai pabrėžia, kad klinikiniame tyrime tiotropiu *Respimat* gydyti tiriamieji sirgo sunkesne LOPL, ŠKL nei gydyti tiotropiu *HandiHaler*. Analizuojant TIOSPIR klinikinio tyrimo duomenis, nenustatyta jokių reikšmingų skirtumų tarp trijų tiriamųjų grupių vertinant tiek sunkius, gyvybei grėsmingus ar mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius, tiek nepageidaujamus reiškinius, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimu. Tiotropio *Respimat* grupėse, lyginant su *HandiHaler*, pirmojo LOPL paūmėjimo rizika nebuvo didesnė, LOPL paūmėjimai nebuvo dažnesni. Taigi tiotropio 2,5 µg ir 5,0 µg *Respimat* ir tiotropio 18 µg *HandiHaler* grupėse tiotropio efektyvumas ir saugumas TIOSPIR tyrime buvo panašūs.

ROLE OF TIOTROPIUM IN THE TREATMENT OF COPD

RŪTA NUTAUTIENĖ

REPUBLICAN HOSPITAL OF KAUNAS, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, exacerbation

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive that restricts patients lives over time and is a major cause of death and disability throughout the world. Bronchodilators represent the maintenance therapeutic choice of COPD treatment. Tiotropium is a long-acting anticholinergic drug that is proved to be safe and efficient for prevention in COPD exacerbation.

This paper presents definitions of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, basic diagnostic criteria, pharmacological and non-pharmacological aspects of management.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, 349, 1269–1276.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Prieiga per internetą: <<http://www.goldcopd.org/>>.
4. 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
5. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, et al. A randomized study of tiotropium *Respimat*® Soft Mist inhaler vs ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 2008;102:32-41.
6. Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium *Respimat* Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
7. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
8. Dal Negro RW, Bonadiman L, Micheletto C et al. Changes of clinical outcomes and health care resources in moderate and in Severe COPD treated uniquely with tiotropium 18 mcg od for twenty-four months. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:373-6.
9. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium *Respimat*® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
10. Van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via *respimat* soft mist inhaler or *HandiHaler* in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
11. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 microg via *Respimat* and 18 microg via *HandiHaler*: efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Resp Med* 2010;104:228-36.