

# Tiotropis: kas naujo po UPLIFT tyrimo rezultatų paskelbimo

Neringa Vagulienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

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

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

## IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra patologinė būklė, kuriai būdinga nevisiškai išnykstanti, progresuojanti bronchų obstrukcija, sukeliama neįprasto plaučių atsako uždegimu į įkvėpiamąsias kenksmingas daleles ar dujas. Tai viena iš dažniausių mirties ir neįgalumo priežasčių pasaulyje [1]. Šiai ligai būdingi plaučių emfizemos ir lėtinio bronchito patomorfolginiai pokyčiai. Bronchus plečiančių vaistų vartojimas – LOPL gydymo pagrindas.

Tiotropis yra anticholinerginis vaistas, kuris veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą – cholinerginį bronchų spazmą. Tiotropis sukelia ilgalaikį bronchus plečiantį poveikį ir sumažina hiperinfliaciją (oro spąstus). Jis yra efektyvus ir saugus vaistas, kurį paprasta vartoti, pakanka tik vienos inhaliacijos per parą. *Respimat* – tai naujos technologijos inhaliatorius, kuris pasižymi unikalia ir sudėtinga paskirstymo sistema. Pro *Respimat* išpurškiamas lėtai judantis drėgnas vaisto srautas *Soft Mist* užtikrina, kad tiotropis geriau patenka į plaučius, lyginant su slėginiu dozuotu inhaliatoriumi (pMDI), mažiau vaisto nusėda burnoje ir gerklėje. Šiame straipsnyje apžvelgiami tyrimai bei lyginamas *Respimat Soft Mist* technologijos ir sausų miltelių inhaliatorių (*HandiHaler*) veiksmingumas.

## TIOTROPIS HANDIHALER

UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo duomenys pirmą kartą paskelbti 2008 metais. Tai itin didelės apimties tyrimas: jame dalyvavo 5 993 LOPL sergantys ligoniniai (GOLD angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 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. Nustatyta, kad tiotropis sulėtina plaučių funkcijos blogėjimo greitį ir ligos paūmėjimų ri-

ziką [2]. Atlikus tyrimo pogrupio analizę, išsiaiškinta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropiu vidutinio sunkumo LOPL sergančius pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais (inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, ilgai veikiančiais beta agonistais, teofilinu ar anticholinerginiais vaistais), plaučių funkcijos blogėjimo greitis buvo mažesnis, pagerėjo klinikinė būklė [3]. Kadangi nustatyta, jog 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. R. W. Negro su bendradarbiais atliko retrospektyvų tyrimą: išanalizavo duomenis lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų, gydytų 18 µg tiotropiu vieną kartą per parą, ir pastebėjo, kad tiotropis veiksmingesnis, kai bronchų obstrukcija mažesnė. Buvo patvirtinta, kad anticholinerginiu vaistu tiotropiu naudinga gydyti ankstyvos stadijos LOPL sergančius pacientus [4]. Tyrimais įrodyta, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropiu suteikia papildomos naudos sergant vidutinio sunkumo LOPL, taigi rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau.

## TIOTROPIS RESPIMAT

Klinikinių tyrimų ar analizių, skirtų palyginti tiotropio *Respimat* veiksmingumą su tiotropio *HandiHaler*, nėra daug. T. Voshaar ir bendradarbiai [5] lygino 5 bei 10 µg tiotropio *Respimat* poveikį su ipratropio ir placebo dviejuose identiškuose 12 savaičių trukmės tyrimuose. Šių tyrimų pagrindinis tikslas – įvertinti FEV<sub>1</sub> pokytį gydymo pabaigoje. Abiejuose tiotropio *Respimat* grupėse (5 ir 10 µg) ne tik FEV<sub>1</sub>, bet ir kiti plaučių funkcijos rodikliai buvo geresni nei ipratropio bei placebo grupėse. Kitame tyrime [6], kuriame lygintas 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* veiksmingumas su placebo, siekta įvertinti FEV<sub>1</sub> pokytį, gyvenimo kokybę naudojant šv. Jurgio ligoninės klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*,

SGRQ), trumpalaikio dusulio indekso skalę 48 savaites bei LOPL paūmėjimus per metus. Abiejuose tiotropio *Respimat* grupėse (5 ir 10 µg) nustatytas reikšmingas efektas lyginant su placebo grupe, tačiau pacientams, gydytiems 10 µg tiotropio, dažniau pasireiškė anticholinerginis šalutinis poveikis.

Dar viename didelės apimties atsiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 3 991 LOPL sergantis pacientas ( $FEV_1 < 60$  proc.) [7]. Jie 48 sav. gydyti tiotropio *Respimat* 5 µg vieną kartą per parą ir galėjo vartoti kitų inhaliuojamųjų vaistų, išskyrus anticholinerginius. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pasiekti: statistiškai reikšmingai pagerėjo  $FEV_1$  bei po gydymo pa ilgėjo laikas be LOPL paūmėjimo.

J. A. van Noord su bendradarbiais [8] palygino tiotropio, vartojamo pro *Respimat* ir *HandiHaler*, efektyvumą bei saugumą. Jie išanalizavo du panašius tyrimus ir palygino tiotropio *Respimat* 5 ir 10 µg grupes su tiotropio 18 µg *HandiHaler* bei placebo grupėmis. Pagrindinis tyrimo tikslas – palyginti  $FEV_1$  pokyčius. Visose gydymo tiotropiu grupėse  $FEV_1$  pagerėjo reikšmingai labiau nei placebo. 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupėse  $FEV_1$  pokyčiai nesiskyrė, bet buvo statistiškai reikšmingai geresni nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. II fazės klinikinio tyrimo, kuriame lygintas tiotropio *Respimat* 5 µg ir *HandiHaler* poveikis, rezultatai buvo panašūs, nors tyrimas mažesnės apimties ir trumpesnis [9].

## TIOTROPIS IR KITI INHALIUOJAMIEJI VAISTAI

Tiotropis yra efektyvus ir vertingas inhaliuojamasis bronchodilatatorius, vartojamas palaikomajam gydymui tiek vienas, tiek kartu su ilgai veikiančiais beta agonistais ar inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais. Derinant tiotropį su inhaliuojamaisiais beta agonistais ir gliukokortikoidais, LOPL sergantiems pacientams suretėja paūmėjimai ir sumažėja hospitalizavimo dėl jų dažnumas. Be to, kai kuriais klinikiniais tyrimais buvo palygintas LOPL pacientų gydymo efektyvumas trimis vaistais, įskaitant tiotropiu, su gydymo deriniu be tiotropio [10]. Panašus funkcijos pagerėjimas nustatytas abiejuose tiriamųjų grupėse [11], kai 18 µg tiotropio vartota kartu su salmeteroliu/flutikazonu 50/250 µg, tuo tarpu kiti tyrimai rodo, kad gydant deriniais su tiotropiu LOPL paūmėjimų rizika ir skaičius sumažėjo labiau nei gydant salmeteroliu ir trumpo veikimo anticholinerginiu vaistu (ipratropiu). Pastebėta, kad tiotropis skatina  $CD4(+)/CD8(+)$  Treg ląstelių ir slopina  $CD25(+)$  T ląstelių aktyvumą, kurios yra svarbios LOPL patogenezėje [12].

## IŠVADA

Hiperinfliacija, ribotas iškvepiamo oro srautas, bronchų obstrukcija yra pagrindiniai sergančių LOPL klinikiniai

tyrimų tikslai. Atsižvelgiant į tai, ilgo veikimo anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai turi būti pirmaeiliai gydant obstrukcines plaučių ligas. Naujas 5 µg tiotropio *Respimat* inhaliatorius užtikrina, kad tiotropis į plaučius patenka geriau nei naudojant *HandiHaler* (slėginį dozuo- tą inhaliatorių), todėl labiau pagerina plaučių funkcijos rodiklius, sumažina paūmėjimų skaičių ir pagerina gyvenimo kokybę.

### TIOTROPIUM: WHAT CAME AFTER THE UPLIFT STUDY

NERINGA VAGULIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium.

**Summary.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive that restricts patients livesover time and is a major cause of death and disability throughout the world. Bronchodilators represent the maintenance therapeutic choise of COPD treatment. Tiotropium it an long-acting anticholinergic drug that is proved to be safe, effecient and simple to handle.

## LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2011\\_Feb21.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf)
2. 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.
3. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a pre-specified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8.
4. 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.
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. Bateman E, Singh D, Smith D et al. Efficacy and safety of tiotropium *Respimat*® SMI in COPD two 1-year randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 197-208.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD008532.
11. Bateman ED, van Dyk M, Sagriotis A. Comparable spirometric efficacy of tiotropium compared with salmeterol plus fluticasone in patients with COPD: a pilot study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 20-5.
12. Zhang J, Deng L, Xiong X et al. Effect of tiotropium bromide on expression of  $CD(8)(+)/CD25(+)$  FoxP(3)(+) regulatory T cells in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011; 31: 463-8.