

Tiotropio veiksmingumas apsaugant nuo LOPL paūmėjimų

Jurgita Jackutė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), paūmėjimas, anticholinerginis vaistas, ilgai veikiantis beta 2 agonistas, tiotropis.

Santrauka. LOPL – progresuojanti liga, kuri labai pablogina pacientų gyvenimą ir yra svarbi mirties bei neįgalumo priežastis pasaulyje. Naujausi Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenys rodo, kad šiuo metu LOPL serga daugiau nei 210 mln. pasaulio žmonių. Kliniškai liga pasireiškia kosuliu, skrepliu, pasunkėjusiu kvėpavimu fizinio krūvio metu. Staigus simptomų pablogėjimas, t. y. ligos paūmėjimai, yra dažnas reiškinys, smarkiai sutrikdantis normalų kasdienį ligonio aktyvumą. Paūmėjimai turi įtakos gyvenimo kokybei, sergamumui ir mirties rizikos padidėjimui. Dažni paūmėjimai rodo ligos progresavimą. LOPL paūmėjimų profilaktika – vienas pagrindinių gydymo tikslų.

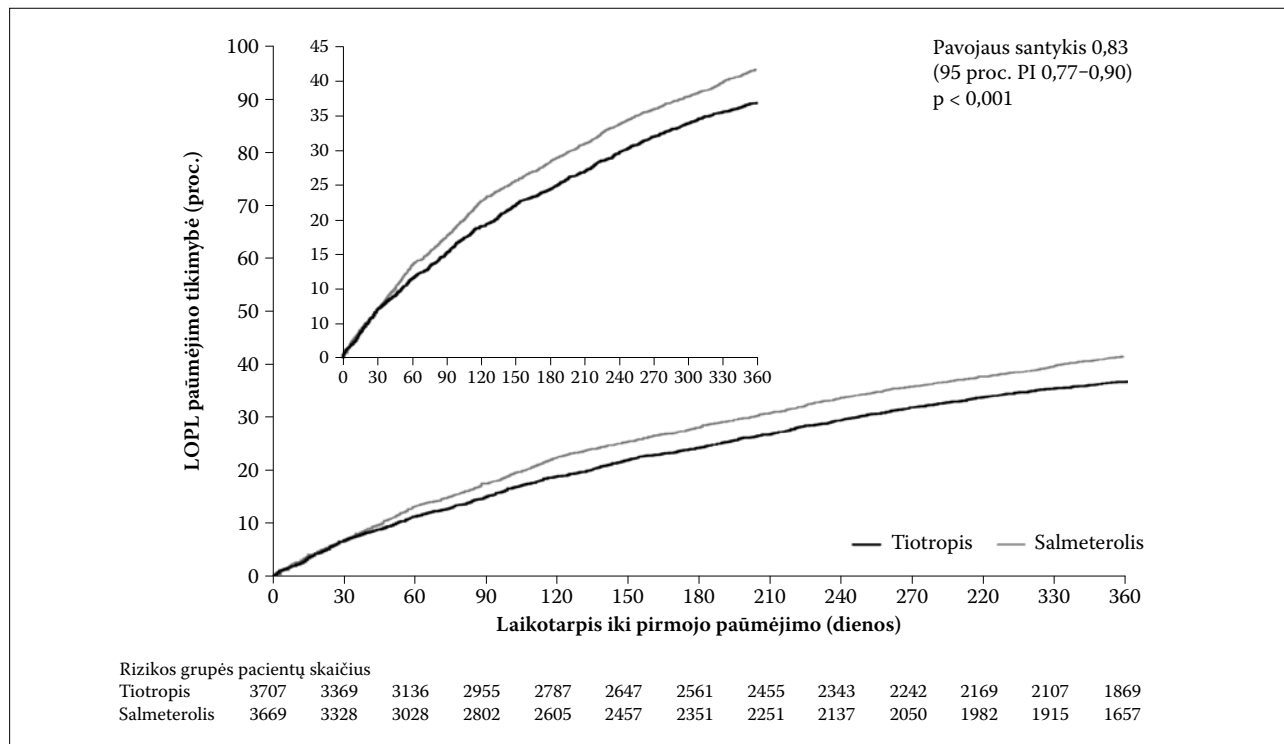
Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimas – tai staiga pasunkėję LOPL simptomai (kosulys, skrepliuavimas, dusulys), turintys įtakos pacientų sveikatai. Pasikartojantys LOPL paūmėjimai skatina ligos progresavimą bei gali ženkliai pabloginti su sveikata susijusių pacientų gyvenimo kokybę. Paūmėjimai susiję su kvėpavimo nepakankamumo simptomų ryškėjimu, greitesniu plaučių funkcijos blogėjimu, o sunkiais atvejais ir su didesniu mirštamumu [1–6]. Paūmėjimai sutrikdo normalų kasdienį aktyvumą [17]. Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia ir labai sunkia LOPL, ligos paūmėjimai nustatomi dažniau. LOPL progresuojant, dažnėja ir ligos paūmėjimai [8, 15, 16]. Pacientams, sveikstantiems po buvusio LOPL paūmėjimo, yra didesnė kartotinio paūmėjimo rizika: per metus apie 63 proc. pacientų pakartotinai hospitalizuojami gydyti paūmėjimo [11]. Kai LOPL paūmėjimai kartojasi, dažniau pacientą tenka gydyti ligoninėje, ilgesnė gydymo trukmė [8]. Kartotinis hospitalizavimas dėl LOPL paūmėjimų – didesnio mirštamumo rizikos veiksnys [11]. LOPL paūmėjimai atsiliepija ir ekonomiškai [18]. Ekonominė analizė rodo, kad apie 70 proc. visų LOPL gydymui skiriamų lėšų sunaudojama paūmėjimams gydyti ligoninėje [9, 10]. Paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas gali sumažinti sergamumą bei mirštamumą ir sveikatos priežiūros išlaidas [11]. Paūmėjimų profilaktika – vienas pagrindinių LOPL gydymo tikslų [17].

LOPL PAŪMĖJIMŲ PROFILAKTIKA TIOTROPIU

LOPL paūmėjimų profilaktika tiotropiu vertinta (angl. *The prevention of exacerbations with tiotropium POET-COPD*) vienerių metų trukmės daugiacentriu klinikiu atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklu tyrimu [7]. Jame dalyvavo 725 centrai iš 25 šalių. Ankstesni klinikiniai tyrimai parodė, kad tiotropis pagerina plaučių funkciją, su sveikata susijusių gyvenimo kokybę bei fizinio krūvio toleravimą [12, 13, 14]. Nustatyta, kad tiotropis sumažina LOPL paūmėjimų riziką (įskaitant paūmėjimus, reikalingus stacionarinio gydymo) bei pailgina laikotarpį iki pirmojo paūmėjimo [26, 30–32].

POET-LOPL tyrimo tikslas buvo palyginti dviejų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų (tiotropio 18 µg inhaliuojamo vieną kartą per dieną naudojant *Han-diHaler* ir salmeterolio 50 µg inhaliuojamo du kartus per dieną naudojant dozuotą inhaliatorių) įtaką LOPL paūmėjimams. POET-LOPL tyrimas yra pirmasis ir didžiausias klinikinis tyrimas, skirtas palyginti du ilgo veikimo bronchus plečiančius vaistus, vartojamus palaikomajam LOPL gydymui.

POET-LOPL tyrime dalyvavo 7 376 LOPL sergantys vyrai ir moterys. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kurių amžius ≥ 40 metų, rūkymo intensyvumas ≥ 10 pakmečių, sergantys vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL, kuriems per praėjusius metus buvo



Pav. Laikotarpis iki pirmojo vidutinio sunkumo/sunkaus LOPL paūmėjimo (pirmojo vidutinio sunkumo/sunkaus LOPL paūmėjimo tikimybė)

dokumentuotas LOPL paūmėjimas, reikalingas gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais ir/ar antibiotikais, ir/ar ligininėje.

Vienas iš tyrimo tikslų buvo nustatyti laikotarpį iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus LOPL paūmėjimo. POET-LOPL tyrime paūmėjimas buvo apibrėžiamas kaip kompleksas paūmėjusių ar naujai atsiradusių simptomų (kosulio, skrepliavimo, dusulio, sunkumo krūtinėje), iš kurių bent vienas tęsiasi mažiausiai tris dienas ir turi būti gydomas vaistais (gliukokortikoidais ir/ar antibiotikais), sunkus LOPL paūmėjimas – tai paūmėjimas, kurį reikia gydyti ligininėje. Laikotarpis iki pirmojo LOPL paūmėjimo – vienas dažniausiai naudojamų LOPL progresavimo rodiklių. Tyrime buvo vertinamas ir LOPL paūmėjimų dažnumas, sunkumas, paūmėjimams gydyti skiriami vaistai.

Pacientų pasiskirstymas pagal lytį, amžių, rūkymo intensyvumą, LOPL sunkumą, plaučių funkcijos rodiklius, papildomai vartojamus vaistus buvo panašus abiejose grupėse. Didžioji dalis (81 proc.) tyrimo dalyvių sirgo gretutinėmis ligomis: arterine hipertenzija (43 proc.), išemine širdies liga (10 proc.), cukriniu diabetu (7 proc.). Gretutinės ligos didina hospitalizavimo dažnumą, mirties riziką bei sveikatos priežiūros išlaidas [19, 20, 21].

Tiriamieji galėjo tęsti įprastinį LOPL gydymą, išskyrus anticholinerginius vaistus ir ilgo veikimo beta 2 agonistus; salbutamolį buvo leista vartoti kaip skubios pagalbos vaistą. Pacientams, kurie iki įtraukimo į klinikinį tyrimą buvo gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 agonisto deriniu,

tyrimo metu taikyta monoterapija inhaliuojamuoju gliukokortikoidu. Papildomai tyrimo metu daugiausia vartota vaistų obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms gydyti (tiotropio grupėje – 58,3 proc., salmeterolio grupėje – 58,3 proc.).

KLINIKINIO TYRIMO REZULTATAI

Tyrimo laikotarpiu diagnozuoti 4 411 paūmėjimai 2 691 pacientams: tiotropio grupėje – 1 277 (34,4 proc.), salmeterolio – 1 414 (38,5 proc.). 44 proc. paūmėjimų buvo diagnozuota vidutinio sunkumo LOPL sergantiems pacientams. POET-LOPL tyrimas rodo, kad tiotropis pailgina laikotarpį iki pirmojo LOPL paūmėjimo 42 dienomis, palyginti su salmeterolio grupe. Tiotropis 17 proc. (p < 0,001) sumažina bendrąją LOPL paūmėjimo riziką, palyginti su salmeteroliu (pav.). Tiotropis 14 proc. sumažino vidutinio sunkumo paūmėjimo riziką (p < 0,001) ir 28 proc. stacionarinio gydymo reikalingo sunkaus paūmėjimo riziką (p < 0,001), lyginant su salmeteroliu. LOPL paūmėjimo, kurį reikia gydyti sisteminio poveikio gliukokortikoidais, antibiotikais ar abiem vaistais, riziką tiotropis sumažino atitinkamai 23 proc., 15 proc. ir 24 proc.

Tiotropis, lyginant su salmeteroliu, gerokai pailgina laiką iki pirmojo vidutinio sunkumo ar sunkaus paūmėjimo bei sumažina metinį paūmėjimų dažnumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL.

Dažniausi su tiriamaisiais vaistais susiję nepagei-

daujiami reiškiniai buvo kvėpavimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 1,2 proc., salmeterolio – 1,4 proc.), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 0,3 proc., salmeterolio – 0,1 proc.), virškinimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 0,2 proc., salmeterolio – 0,2 proc.).

7,0 proc. tiotropio grupės ir 7,9 proc. salmeterolio grupės pacientų gydymas dėl atsiradusių nepageidaujamų reiškinų buvo nutrauktas. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, lėmę priešlaikinį gydymo nutraukimą, buvo kvėpavimo sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 3,8 proc., salmeterolio – 4,6 proc.), širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai (tiotropio grupėje – 1,6 proc., salmeterolio – 1,3 proc.), infekcinės ligos (tiotropio grupėje – 0,9 proc., salmeterolio – 1,2 proc.). Sunkių komplikacijų kilo 545 (14,7 proc.) tiotropio grupės pacientams ir 606 (16,5 proc.) – salmeterolio, vyravo sunkus LOPL paūmėjimas. Tyrimo metu dokumentuoti 142 mirties atvejai (tiotropio grupėje – 64, salmeterolio – 78). Nepageidaujamų reiškinų ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo panašus abiejose grupėse.

Tyrimė diagnozuota 180 pneumonijos atvejų, iš kurių 158 (87,7 proc.) buvo patvirtinti radiologiškai (tiotropio grupėje – 70, salmeterolio – 88). Inhaliuojamuosius gliukokortikoidus vartojantiems pacientams pneumonija diagnozuota dažniau (89 iš 3 330 pacientų, 2,7 proc.) nei tiems, kurie inhaliuojamųjų gliukokortikoidų neįvartojo (59 iš 4 046 pacientų, 1,5 proc.).

IŠVADOS

Tiotropis, lyginant su salmeteroliu, ženkliai pailgino laikotarpį iki pirmojo LOPL paūmėjimo ir akivaizdžiai sumažino metinį paūmėjimų skaičių pacientams, sergantiems LOPL (nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios). Tiotropio nauda patvirtinta visų pogrupių pacientams. Sunkių nepageidaujamų reiškinų, lėmusių gydymo nutraukimą, bei mirties atvejų skaičius buvo panašus abiejose gydymo grupėse.

PREVENTION OF EXACERBATIONS WITH TIOTROPIUM

JURGITA JACKUTĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, anticholinergic, long – acting beta (2) – agonist, tiotropium.

Summary. COPD is a progressive disease that restricts patients lives over time and is a major cause of death and disability throughout the world. The latest World Health Organization (WHO) figures estimate that 210 million people are currently living with COPD. Symptoms include cough, sputum production, and breathlessness (dyspnoea) on exertion. Acute worsening of these symptoms (i.e. exacerbations) often occur and can restrict a patient's ability to perform normal daily activities. Exacerbations have an impact on patients quality of life, morbidity and increase the risk of death. Frequent exacerbations indicate a progression of the disease. Prevention of exacerbations of COPD is one of the most important management goals.

LITERATŪRA

- Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5):1418-1422.
- Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus WA. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4):959-967.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, Vereia H, Murio C, Ros F, Vidal R. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59(5):387-395.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.
- Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1510-1516.
- Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1056-1065.
- Beeh KM, Hederer B, Glaab T, Muller A, Rutten-van Moelken M, Kesten S, Vogelmeier C. Study design considerations in a large COPD trial comparing effects of tiotropium with salmeterol on exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:119-125.
- Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-852.
- Hilleman DE, Dewan N, Malesker M, Friedman M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest* 2000;118(5):1278-1285.
- Strassels SA, Smith DH, Sullivan SD, Mahajan PS. The costs of treating COPD in the United States. *Chest* 2001;119(2):344-352.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3):527-534.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359(15):1543-1554.
- Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004;125(1):249-259.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58(5):399-404.
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J, Group obotICS. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:773-780.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001;56:36-41.
- Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD--the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007;101(3):453-460.
- Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003;97(Suppl C):S3-14.
- Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5(2):133-138.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165-1185.
- Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, Wouters E, Sethi S, Cooper CB. COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235-256.
- Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Respir J* 2009;18(2):106-113.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, Casiano C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143(5):317-326.