

# Ko galima tikėtis pradėjus gydyti tiotropiu ankstyvos stadijos lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

Doc. dr. Kęstutis Malakauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** vidutinio sunkumo lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, ankstyvas gydymas.

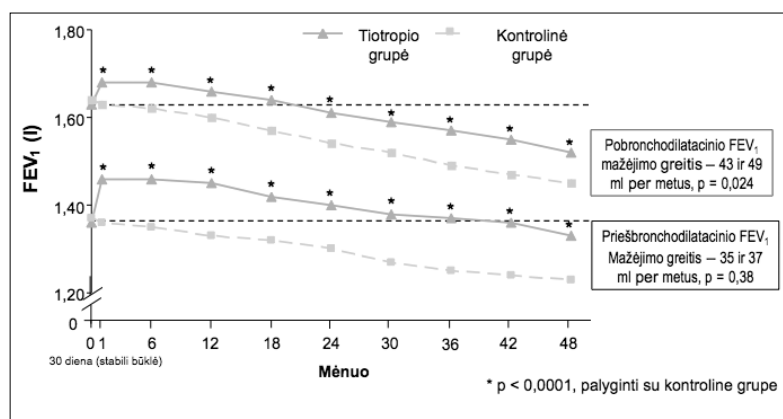
**Santrauka.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo veiksmingumas yra gerai ištirtas, tačiau duomenų apie ankstyvųjų stadijų LOPL gydymą stokoja. Nustatyta, kad tiotropis sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL lėtina plaučių funkcijos blogėjimo greitį. Tiotropio skyrimas asmenims, prieš tai nuolat nevartojusiems vaistų nuo LOPL, lemia akivaizdžiai palankų poveikį klinikinei ligos eigai. Tai leidžia teigti, kad gydyti turi būti pradėta jau ankstyvos stadijos LOPL.

Pagal šiuolaikinę sampratą lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) laikoma būklė, pasireiškianti nevisiškai išnykstant kvėpavimo takų obstrukcija, kuri paprastai esti progresuojančio pobūdžio ir susijusi su pakitusiu plaučių atsaku uždegimu į kenksmingas daleles ar dujas. Pabrėžtina, kad LOPL yra liga, kurios diagnozė kasdienėje praktikoje grindžiama spirometrijos rezultatais, ypač FEV<sub>1</sub> matavimo rodmenimis. Daugelyje tyrimų FEV<sub>1</sub> rodiklis naudojamas kaip LOPL gydymo veiksmingumo kriterijus. Iki šiol tyrimais įrodyta, kad plaučių funkcijos blogėjimo greitis sumažėja tik metus rūkyti. Įvairių tyrimų duomenimis, LOPL sergančių asmenų mirštamumą padeda sumažinti metimas rūkyti, nuolatinis gydymas deguonimi bei plaučių tūrio mažinimo operacija tinkamai atrinktiems pacientams.

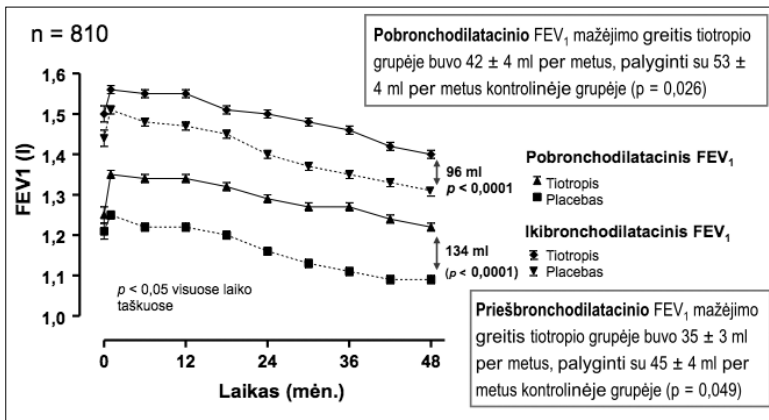
Beta 2 adrenerginių receptorių agonistai, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, šių dviejų grupių vaistų deriniai ir ilgai veikiantys anticholinerginiai vaistai (pvz., tiotropis) reikšmingai pagerina LOPL sergančių pacientų gydymo rezultatus: plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, sumažina ligos paūmėjimų dažnumą. Itin svarbu retinti LOPL paūmėjimus, nes kiekvienas iš jų skatina greičiau blogėti plaučių funkciją. Daugumoje šių tyrimų, dalyvavo pacientai, sergantys sunkia ir labai sunkia LOPL. O apie ankstyvųjų stadijų LOPL, pavyzdžiui, vidutinio sunkumo, gydymo veiksmingumą žinoma nepakankamai, nes neatlikta detalesnių klinikinių tyrimų. Tai yra aktualu, nes sergančiųjų aktyvumas yra ribojamas pačios ligos, jos paūmėjimų, taip pat atsiranda ir gretutinių ligų, todėl tikslinga pradėti adekvatų gydymą. Deja, kol kas nėra aiškių tokio LOPL gydymo naudos įrodymų.

Iki šiol didžiausia vidutinio sunkumo LOPL sergančiųjų pacientų grupė buvo tirta tyrimu UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) [1]. Iš 5 993 dalyvavusių visų UPLIFT tyrime atsitiktinai atrinktų pacientų 46 proc.

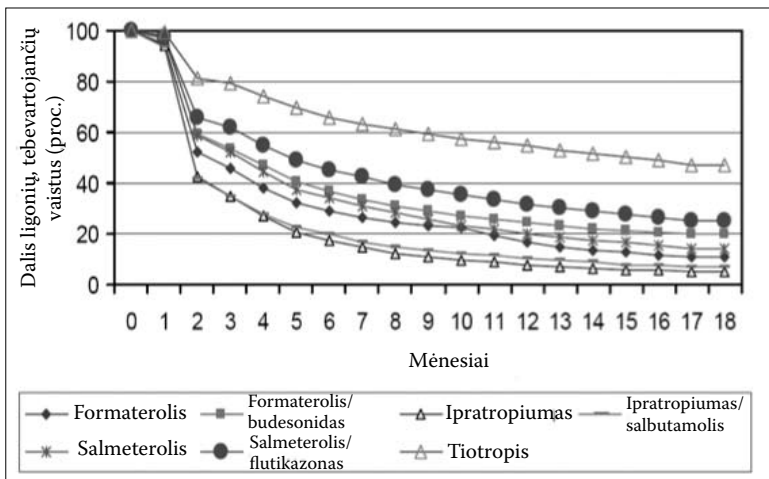
(2 793) sirgo vidutinio sunkumo LOPL. Todėl papildoma duomenų analizė atlikta būtent asmenų, sirgusių vidutinio sunkumo LOPL, pogrupyje [2]. Nustatyta, kad pobronchodilatacinio forsuoto iškvėpimo tūrio per vieną sekundę (FEV<sub>1</sub>) mažėjimo greitis buvo reikšmingai mažesnis tiotropį vartojusiųjų grupėje – 43 ml per metus, palyginti su 49 ml per metus kontrolinėje grupėje ( $p = 0,024$ ) (priešbronchodilataciniai FEV<sub>1</sub> dydžiai nesiskyrė) (1 pav.). Bet kuriuo tyrimo laikotarpiu vidutinio FEV<sub>1</sub> prieš bronchodilataciją ir po jos pokyčiai buvo didesni tiotropio grupėje, palyginti su kontrole ( $p < 0,001$ ), skirtumas tarp grupių svyravo atitinkamai nuo 101 iki 119 ml ir nuo 52 iki 82 ml. Vertinant sergančiųjų gyvenimo kokybę, tiotropio grupėje bet kuriuo tyrimo laikotarpiu sveikatos būklė buvo geresnė nei kontrolinėje grupėje ( $p < 0,006$ ). Tolesnė pogrupio analizė parodė, kad paūmėjimo rizika mažesnė tiotropio grupėje, palyginti su kontrole, ir vartojusiems inhaliuojamųjų gliukokortikoidų nuo tyrimo pradžios (santykinė



1 pav. PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS GYDANT TIOTROPIU SERGANČIUOSIUS VIDUTINIO SUNKUMO LOPL (PAGAL [2])



2 pav. ANKSČIAU NEGYDYTŲ SERGANČIŲJŲ LOPL PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS GYDANT TIOTROPIU (PAGAL [3]).



3 pav. SERGANČIŲJŲ LOPL VAISTŲ VARTOJIMO PASTOVUMAS (PAGAL [5]).

rizika (SR) – 0,85; 95 proc. pasikliaunamasis intervalas (PI) 0,76–0,96, p = 0,0098) ir jų nevartojusiems (SR – 0,76, 95 proc. PI 0,65–0,89, p = 0,0006). Vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų mirties nuo LOPL rizika ir bendrasis mirštamumas buvo mažesni tiotropio grupėje, palyginti su kontrole, nors skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Papildoma analizė buvo atlikta grupėje sergančiųjų vidutinio sunkumo LOPL, kurie iki pradėdami vartoti tiotropį nuolat nevartojo jokių kitų vaistų: inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, ilgai veikiančių beta agonistų, teofilino ar anticholinerginio vaisto [3]. Nustatyta, kad plaučių funkcijos blogėjimo greitis buvo mažesnis vartojant tiotropį: priešbronchodilatacinio FEV<sub>1</sub> mažėjimo greitis tiotropio grupėje buvo 35 ± 3 ml per metus, palyginti su 45 ± 4 ml per metus kontrolinėje grupėje (p = 0,049), o pobronchodilatacinio FEV<sub>1</sub> mažėjimo greitis atitinkamai buvo 42 ± 4 ml per metus ir 53 ± 4 ml per metus (p = 0,026) (2 pav.). Pastebėta ir tai, kad tiotropio grupėje, palyginti su placebo, ir pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (p < 0,001).

Yra tam tikru prielaidų, kad vaistų poveikis gali būti susijęs su ligonio lytimi. Nustatyta, kad rūkančioms moterims FEV<sub>1</sub> mažėja sparčiau nei rūkantiems vyrams; metusioms rūkyti moterims plaučių funkcija pagerėja labiau nei vyrams, bet joms vėl pradėjus rūkyti, priešingai, blogėja ryškiau; sergančiosioms LOPL per pirmuosius 6 mėn. pastebimas geresnis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poveikis (vertinant pagal FEV<sub>1</sub> padidėjimą) nei vyrams. Siekiant įvertinti, ar tiotropio poveikis gali būti susijęs su sergančiųjų

LOPL lytimi, atlikta papildoma analizė [4]. Skirtumų tarp abiejų lyčių LOPL sergančių asmenų plaučių funkcijos blogėjimo greičio, paūmėjimų skaičiaus ar gyvenimo kokybės pokyčių, nenustatyta.

Neseniai paskelbti Kanados tyrimo, skirto įvertinti sergančiųjų LOPL vaistų vartojimo pastovumą [5]. Tuo tikslu buvo atlikta per 30 tūkst. LOPL sergančių asmenų duomenų bazės analizė. Pasirodo, kad vaisto vartojimo dažnumas per dieną susijęs su vaisto vartojimo pastovumu. Gydant tiotropiu, kuris vartojamas vieną kartą per dieną, gydymo režimo buvo laikomasi geriausiai – 18 mėn. reguliariai vartojo 53 proc. sergančiųjų LOPL, tuo tarpu iprotropiumą – tik 7 proc., o formoterolį/budezonidą ar flutikazoną/salmeterolį – per 20 proc. (3 pav.).

Taigi, tiotropio ankstyvas ir nuolatinis skyrimas sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL yra pagrįstas klinikinio vaisto veiksmingumu – sumažina plaučių funkcijos mažėjimo greitį ir ligos paūmėjimo riziką. Taip pat nustatyta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropiu pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais, pastebimas akivaizdus klinikinis efektas. Kadangi nustatyta, kad tiotropio grupėje plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo geresnė nei kontrolinėje, gydymą reikėtų pradėti esant vidutinio sunkumo LOPL. Gauti rezultatai patvirtina, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropiu suteikia papildomos naudos sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL, todėl rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau. Duomenys rodo, kad sėkmingas vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų gydymas galėtų paskatinti sveikatos priežiūros specialistus tiksliau diagnozuoti ligą ir skirti gydymą remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis.

**WHAT TO EXPERT DURING TREATMENT WITH TIOTROPIUM IN PATIENTS WITH EARLY STAGE COPD**

KEŠTUTIS MALAKAUSKAS  
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
 KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

**Keywords:** moderate chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, early treatment.

**Summary.** The beneficial effects of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are well established. However, there are few data for treatment in the early stages of the disease. Tiotropium reduces the rate of decline of lung function in patients with moderate COPD. In patients with moderate COPD not on maintenance therapy, tiotropium is associated with significant benefits in disease progression. These findings and the other improvements in outcomes suggest that treatment of COPD should begin at an early stage of the disease.

**LITERATŪRA**

1. Tashkin D, 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; 359:1543-54.
2. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin D. 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.
3. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin D, Decramer M. Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; doi: 10.1183/09031936.00127809.
4. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial. *Respiratory Medicine* 2010; doi:10.1016/j.rmed.2010.03.033.
5. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25-9.