

UPLIFT – ILGALAIKIŲ LĒTINĖS OBSTRUKČINĖS PLAUČIŲ LIGOS GYDYMO TYRIMŲ GAIRĖS

PROF. DR. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

2008 m. spalio 5 d. Berlyne vykusiame Europos respiratologų draugijos (ERS) kasmetiniame kongrese buvo viešai paskelbti UPLIFT® (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo rezultatai.

UPLIFT®, viename didžiausių kada nors atliktų lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) tyrimų, dalyvavo 5 993 LOPL sergantys pacientai iš 490 tyrimo centrų 37 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą. Tyrimui vadovavo profesorius Marc Decramer, Belgijos Liuvono (Leuven) mieste esančio Katalikų universiteto liginės Pulmonologijos skyriaus vadovas.

Tiriamųjų kontingentas – ne jaunesni kaip 40 metų pacientai, kurių forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1) neviršijo 70 proc. būtiną dydį bei jo santykis su forsuota gyvybine plaučių talpa (FEV_1/FVC) neviršijo 70 proc. po bronchus plečiančių vaistų (ipratropiumo ir albuterolio) inhaliacijų. Tiriamųjų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei įvertinti buvo naudojamas šv. Jurgio liginės klausimynas (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*).

Šiame itin plačios apimties atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame paralelių grupių 4 metų trukmės tyrime lygintas tiotropio, vartojamo po 18 µg vieną kartą per dieną, ir placebo poveikis LOPL (nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios) sergantiems pacientams. Tiriamiesiems leista vartoti kitus jiems gydytojų skirtus kvėpavimo takus veikiančius vaistus, išskyrus inhaliuojamuosius anticholinerginius.

Į tyrimą įtraukti atsitiktinai atrinkti pacientai pakartotinai buvo tiriami po 1 mėn., po 3 mėn., o vėliau kas 3 mėn. 4 metų laikotarpiu.

46 proc. tyrime dalyvavusių pacientų buvo nustatyta antra ligos stadija pagal GOLD. Tai viena didžiausių kada nors tirtų antros stadijos LOPL sergančių liginė grupių. Ši stadija labai svarbi klinikiniu požiūriu, nes būtent nuo tada liginis pradeda varginti pirmieji LOPL simptomai.

TYRIMO REZULTATAI

Plaučių funkcijos mažėjimo greitis

Vidutinis pobronchodilatacinis FEV_1 greičiau mažėjo pacientams, kurie pirma numatyto laiko nutraukė gydymą (55 ± 4 ml/m. tiotropio grupėje ir 57 ± 4 ml/m. placebo gru-

pėje), palyginti su pilnutinai programą įvykdžiusiais pacientais ($38 + 1$ ml/m. tiotropio grupėje ir 40 ± 1 ml/m. placebo grupėje).

Vertinant gydymo poveikį vidutiniam ikibronchodilatacinių ir pobronchodilatacinių FEV_1 ir FVC rodmenų mažėjimo greičiui nuo 30-tos dienos iki gydymo pabaigos, skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Tiotropio grupėje vidutiniai ikibronchodilatacinio ir pobronchodilatacinio FEV_1 rodmenys reikšmingai pagerėjo ir išliko didesni visuose tyrimo etapuose po atsitiktinės atrankos. Analogiškas palankus tiotropio poveikis nustatytas ir vertinant FVC kitimus. Vidutinis FEV_1 prieš bronchodilatorių inhaliavimą tiotropio grupėje padidėjo nuo 87 iki 103 ml, po jo – nuo 47 iki 65 ml, palyginti su placebo ($p < 0,001$).

Išanalizavus 1 554 pacientų, kurie tyrimo pradžioje nevartojo inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų arba ilgai veikiančių beta 2 agonistų, spirometrijos duomenis, nustatyta, kad tiotropio vartojusių pacientų vidutinio pobronchodilatacinio FEV_1 mažėjimo greitis buvo mažesnis (40 ± 3 ml), palyginti su placebo grupe (47 ± 3 ml, $p = 0,046$).

3 421 pacientui vidutinis ikibronchodilatacinio FEV_1 mažėjimo greitis nuo tyrimo pradžios iki 30 dienos po tyrimo reikšmingai nesiskyrė tarp tiotropio (15 ml/m.) ir placebo grupių (17 ml/m.) ($p = 0,25$). Tačiau įvertinus 3 418 pacientų, kurie techniškai gerai atliko pobronchodilatacinę spirometriją, duomenis, vidutinis pobronchodilatacinis FEV_1 mažėjo statistiškai reikšmingai lėčiau tiotropio grupėje (27 ml/m.), palyginti su placebo grupe (32 ml/m.; $p = 0,01$).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino SSSGK, vertintą pagal ŠJKK ($p < 0,001$). Įvairiais 4 metų tyrimo laikotarpiais pacientų, vartojusių tiotropio, gyvenimo kokybė buvo geresnė nei tyrimo pradžioje – bendras vidutinis ŠJKK balų skaičiaus sumažėjimas bet kuriuo laikotarpiu buvo 2,7 (95 proc. PI 2,0–3,3) ($p < 0,001$).

Gydant tiotropiu daug didesnei daliai pacientų, palyginti su placebo grupe, SSSGK pagerėjo kliniškai reikšmingai (t. y. balų suma sumažėjo ≥ 4 balais): po 1 metų atitinkamai 49 proc. ir 41 proc., po 2 metų – 48 proc. ir 39 proc., po 3 metų – 46 proc. ir 37 proc., po 4 metų – 45 proc. ir 36 proc. (visais atvejais $p < 0,001$).

Paūmėjimai

Gydant tiotropiu, statistiškai reikšmingai (4,1 mėnesio), palyginti su placebo grupe, pailgėjo laikas iki pirmojo LOPL paūmėjimo: tiotropio grupėje laiko iki paūmėjimo mediana buvo 16,7 mėn., o placebo grupėje – 12,5 mėn. Tiotropio grupėje 14 proc. sumažėjo vidutinis paūmėjimų skaičius vienam pacientui per metus (santykinė rizika (SR) – 0,86, 95 proc. PI 0,81–0,91; $p < 0,001$), palyginti su placebo. Be to, ženkliai suretėjo paūmėjimų, kai reikalingas stacionarinis gydymas, (SR – 0,86; $p < 0,002$), palyginti su kontroline grupe.

Gydant tiotropiu, statistiškai reikšmingai (14 proc.) pailgėjo laikas iki pirmojo hospitalizavimo dėl LOPL (SR – 0,86, 95 proc. PI 0,78–0,95).

Mirštamumas

Išanalizavus visų ketintų gydyti pacientų (įskaitant pirma numatyto laiko nutraukusių tyrimą) 4 metų ir 30 dienų laikotarpio (1 470 d.) duomenis, nustatyta, kad mirė 941 pacientas: 14,9 proc. tiotropio ir 16,5 proc. placebo grupėse (SR – 0,89, 95 proc. PI, 0,79–1,02; p = 0,09).

Analizuojant tik tyrimo laikotarpį (1 440 d.) ir pacientus, apie kurių gyvybinę būklę gauta duomenų, nustatyta, kad mirė 921 pacientas: 14,4 proc. tiotropio ir 16,3 proc. placebo grupėse. Tai statistiškai reikšmingas skirtumas (SR – 0,87, 95 proc. PI, 0,76–0,99).

Statistiškai reikšmingas 16 proc. mirties rizikos sumažėjimas (p = 0,016) nustatytas tiotropį vartojusių ligonių grupėje. Šis rodiklis nepakito net ir tada, kai analizuojant rezultatus, buvo įskaičiuotos mirtys pacientų, prieš laiką nutraukusių dalyvavimą tyrime (p = 0,034). Mirties rizikos sumažėjimas buvo vertintas ir praėjus 30 dienų po tyrimo pabaigos, tačiau gautas skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (p = 0,086).

Gyvenimo kokybė

Tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino gyvenimo kokybę, nustatytą pagal St. George kvėpavimo ligų klausimyną (SGRQ, p < 0,001). Pacientų, vartojusių tiotropį, įvairiu laiku per ketverius metus gyvenimo kokybė buvo geresnė nei tyrimo pradžioje.

Vaisto saugumas ir šalutinis poveikis

Šalutinių reiškinių buvo užregistruota 92,6 proc. tiotropio grupės tiriamųjų ir 92,3 proc. placebo. Kaip ir ankstesniuose tiotropio tyrimuose, dažniausias šalutinis poveikis – burnos džiūvimas.

Pabrėžtina, jog tiotropis sumažino sergamumą kvėpavimo (p < 0,05) ir širdies ligomis (p < 0,05).

APIBENDRINIMAS

Didelis LOPL sergančių pacientų tyrimas UPLIFT parodė, kad LOPL pacientų, jau gydomų kitais įprastiniais vaistais, gydymas tiotropiu nors nesumažina šiai ligai būdingo plaučių funkcijos (tiriant FEV₁ ir FVC) blogėjimo spartos, bet, palyginti su placebo:

- reikšmingai pagerina plaučių funkcijos rodiklius;
- reikšmingai pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę;
- statistiškai reikšmingai pailgina laiką iki pirmojo LOPL paūmėjimo, 14 proc. sumažina hospitalizavimo dėl LOPL paūmėjimo riziką, 14 proc. sumažina vidutinį paūmėjimų skaičių vienam pacientui per metus;
- turi tendenciją mažinti mirštamumą;
- yra saugus, sumažina sergamumą kvėpavimo sistemos ir širdies ligomis. Geri sergančiųjų antros stadijos LOPL gydymo tiotropiu rezultatai pagrindžia klinikinėje praktikoje skiriamą ilgalaikį gydymą tiotropiu jau ankstyvuojų ligos periodu.

LITERATŪRA

1. D. P. Tashkin, B. Celli, S. Senn at al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*, 359:15, 2008.

BŪSIMŲ RENGINIŲ KALENDORIUS

Data	Renginys	Vieta
2009-02-15–18	9-asis kasmetinis simpoziumas: šiuolaikinė koncepcija pulmonologijoje ir skubiojoje pagalboje	Havajai, JAV
2009-03-13–17	Kasmetinis AAAAI (angl. <i>American Academy of Allergy Asthma and Immunology</i>) susitikimas	Vašingtonas, JAV
2009-03-26–29	Pirmasis Vidurio Rytų ir Azijos alergijos, astmos ir imunologijos kongresas	Dubajus, Jungtiniai Arabų Emyratai
2009-03-27–29	7-oji ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) plaučių mokslo konferencija. Ląstelių proliferacija, diferenciacija ir karcinogenezė	Estorilis, Portugalija
2009-05-15–20	Tarptautinė ATS (angl. <i>American Thoracic Society</i>) konferencija	San Diegas, JAV
2009-05-29	LPAD konferencija „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2009“, skirta Lietuvos tūkstantmečiui	Kaunas, Lietuva
2009-05-29–06-02	ASCO (angl. <i>American Society of Clinical Oncology</i>) metinė konferencija	Orlandas, JAV
2009 06 06–10	28-asis EAACI (angl. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>) kongresas	Varšuva, Lenkija
2009-06-11–15	FOCIS (angl. <i>Federation of Clinical Immunology Societies</i>) metinė konferencija	San Franciskas, JAV
2009-06-17–20	10-asis tarptautinis plaučių vėžio kongresas	Kohala pakrantė, Havajai, JAV
2009-07-22–26	Imunologijos mokslinė tarptautinė FIRN (angl. <i>Frontiers in Immunology Research Network</i>) konferencija	Havajai, JAV
2009-07-31–08-04	Pasaulinė plaučių vėžio konferencija	San Franciskas, JAV
2009-09-12–16	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) metinis kongresas	Viena, Austrija
2009-09	Kasmetinė rudens LPAD konferencija	Lietuva
2009-09-22–25	INTERASTHMA (angl. <i>International Association of Asthmology</i>) konferencija	Kanarų salos, Ispanija
2009-10-31–11-05	CHEST (angl. <i>American College of Chest Physicians</i>) metinė konferencija	San Diegas, JAV
2009-12-03–07	40-oji jungtinė pasaulio plaučių ligų konferencija	Kankunas, Meksika
2009-12-06–10	21-asis WAO (angl. <i>World Allergy Organisation</i>) kongresas	Buenos Aires, Argentina