

# TORCH TYRIMO REZULTATAI – SVARBUS NAUJAS ŽINGSNIS KOVOJE SU LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUČIŲ LIGA

PROF. DR. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

**Reikšminiai žodžiai:** TORCH tyrimas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, gydymo rezultatai.

**Santrauka.** Straipsnyje glaustai apžvelgiami TORCH tyrimo rezultatai, nustatyti gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir ilgai veikiančiais inhaliuojamaisiais beta 2 agonistais.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) lemia 2,75 mln. mirčių kasmet. Prognozuojama, kad 2020 m. LOPL bus trečioje vietoje pagal mirštamumą ir penktoje – pagal ekonominius padarinius.

Plaučių ligų specialistai ir mokslininkai jau daug metų vienija jėgas, ieškodami optimalių sprendimų LOPL diagnozuoti ir gydyti. Remiantis mokslo ir praktikos laimėjimais, buvo įkurtas komitetas, paskelbęs Pasaulinę LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos strategiją (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*), – jos rekomendacijos LOPL diagnostikos, gydymo, pacientų mokymo, profilaktikos bei kitais klausimais reguliariai atnaujinamos.

Jau anksčiau didelių imčių tyrimais buvo pagrįstas palankus metimo rūkyti ir ilgalaikio gydymo deguonimi poveikis ne tik LOPL sergančių ligonių plaučių funkcijai, bet ir išgyvenamumui. Nors medicinos literatūroje gausu mokslinių publikacijų, kuriose nagrinėjami įvairūs LOPL gydymo aspektai, iki šiol stokota įrodymų, kad kuris nors vaistas veiksmingai lėtintų LOPL progresavimą ir turėtų įtakos ligonių mirštamumui.

Šiandien jau nekyla abejonių, kad LOPL genezėje itin svarbų vaidmenį atlieka neinfekcinis uždegimas. Tai sustiprino vaistų nuo uždegimo, ypač inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS), reikšmę gydant LOPL. Įrodyta, kad šių vaistų derinys su ilgai veikiančiais beta 2 agonistais (IVBA) sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą. Negana to, retrospektyvioji atliktų tyrimų duomenų analizė rodė, kad IGKS, ypač vartojami kartu su IVBA, gali sumažinti LOPL ligonių mirštamumą. Deja, ši prielaida nebuvo patvirtinta jokiais ilgalaikiais tyrimais, kurių rezultatai geriausiai atspindi klinikinę LOPL gydymo praktiką.

2007 vasario 21 dieną viename įtakingiausių pasaulio medicinos žurnalų *New England Journal of Medicine* [1] buvo paskelbtas straipsnis *Salmeterol*

*and Flutikazone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary disease*, kuriame grupė tyrėjų (P. M. A. Calverley, J. A. Anderson, B. Celli ir kt.) pristatė medicinos visuomenei didžiausio tokio tipo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos tyrimo TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*; liet. siekiant revoliucijos gydant LOPL) rezultatus.

Preliminarūs TORCH rezultatai, pirmą kartą viešai paskelbti šių metų gegužę Amerikos torakalistų draugijos metinio suvažiavimo išvakarėse įvykusiame tyrimo dalyvių susitikime, Los Andžele (JAV), sukėlė didžiulį susidomėjimą. Tad galutinių tyrimo rezultatų nekantriai laukė ne tik gydytojai, diagnozuojantys bei gydantys LOPL, bet ir pacientai, jų organizacijų atstovai, sveikatos politikai, ekonomistai, farmacijos pramonė ir visi, susiję su šios ligos, kasmet nusinešančios daugiau žmonių gyvybių nei krūtų ir plaučių vėžys kartu [2, 3], lemiamomis pasekmėmis.

Dvigubai aklo ilgalaikio tyrimo, vykdyto 444 tyrimo centruose 42 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą, pagrindinis tikslas buvo ištirti, ar gydymas salmeteroliu (50 µg) ir flutikazono propionatu (500 µg), inhaliuojamais iš vieno inhaliatoriaus dukart per parą, sumažina LOPL sergančių ligonių mirtingumą, palyginti su placebo, salmeteroliu, flutikazonu. Be to, buvo siekiama nustatyti galimą šio gydymo įtaką LOPL paūmėjimų dažnumui, pacientų gyvenimo kokybei bei kvėpavimo funkcijos rodikliams.

Į tyrimą buvo įtraukti 8 554 pacientai, kuriems diagnozuota LOPL esant šioms sąlygoms: rūkymo trukmė – ne mažiau kaip 10 pakmečių, amžius – 40–80 metų, FEV<sub>1</sub> prieš prieš atliekamą bronchodilatacinį mėginį < 60 proc. būtinojo dydžio, po 400 µg albuterolio inhaliacijos FEV<sub>1</sub> padidėja mažiau kaip 10 proc., FEV<sub>1</sub>/FVC ≤ 0,7.

Po 2 savaičių įvadinio periodo (angl. *run-in*) 6 184 tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į keturias

beveik vienodo dydžio grupes: placebo, salmeterolio, flutikazono ir sudėtinio preparato (salmeterolio su flutikazonu), kiekvieno preparato vartota 3 metus po 2 inhaliacijas per parą.

Pacientų būklė ir šalutinis vaistų poveikis vertinti kas 12 savaičių, plaučių funkcija ir gyvenimo kokybė (pagal SGRQ, angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, klausimyną) – kas 24 savaitės. Nepriklausomas tyrimo stebėjimo komitetas analizavo gydymo saugumo duomenis kas 6 mėn., o po pirmųjų 358 ir 680 mirčių buvo atliekamos tarpinės rezultatų analizės.

Nesvarbu, kiek laiko pacientas vartojo vaistus, galutiniai rezultatai buvo vertinami po 3 metų nuo gydymo pradžios. Mirties atveju jos priežastį ir ryšį su LOPL patvirtindavo nepriklausomas tyrimo komitetas. LOPL paūmėjimu buvo laikomas ligos pablogėjimas, reikalingas gydymo antibiotikais, sisteminiais gliukokortikosteroidais, stacionarizavimo ar jų derinio.

## TORCH TYRIMO REZULTATAI

Už pažeidimus iš tyrimo pašalinus dalį pacientų, liko 6 112 tiriamųjų, kurių vidutinis amžius buvo 65 metai, o vidutinis FEV<sub>1</sub> po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos – 44 proc. būtinojo dydžio. Daugiausia pacientų (44 proc.) iškrita iš placebo grupės, mažiausiai (34 proc.) – iš sudėtinio gydymo grupės.

Per trejus metus po atsiktinių imčių sudarymo mirė 875 pacientai, iš jų – 12,6 proc. sudėtinio gydymo grupėje, 15,2 proc. – placebo. Taigi sudėtinis gydymas salmeteroliu ir flutikazonu LOPL pacientų mirštamumą sumažino 2,6 proc., palyginti su placebo ( $p = 0,052$ ), o mirties nuo bet kokios priežasties riziką – 17,5 proc.

Metinis LOPL paūmėjimų dažnumas sudėtinio gydymo grupėje (0,85) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (1,13,  $p = 0,001$ ). Pacientų stacionarizavimo dažnumas tarp šių grupių irgi skyrėsi statistiškai reikšmingai (17 proc.,  $p < 0,03$ ).

Po trejų metų gydymo nustatyta, kad sudėtinio gydymo grupės pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo 3,1 balo, FEV<sub>1</sub> rodmuo padidėjo 0,092 l. Abu šie rodikliai sudėtinio gydymo grupėje buvo statistiškai reikšmingai geresni už visų kitų trijų grupių. Čia verta pabrėžti, kad paprastai LOPL sergančių pacientų sveikatos būklė laikui bėgant prastėja, dažnas jų patiria nerimą, bejėgiškumą ir depresiją. Be to, nuovargis, paprastai dar labiau sustiprėjantis dėl miego sutrikimų, ir kvėpavimo sunkumai ne tik smarkiai apriboja fizinę veiklą, bet ir gali pakeisti paciento ekonominę bei socialinę padėtį visuomenėje. Iki 75 proc. LOPL sergančių pacientų skundžiasi tuo, kad jiems sunku atlikti pačius paprasčiausius kasdienius veiksmus (pavyzdžiui, dūsta lipdami laiptais). TORCH tyrimo duomenimis, sudėtinio gydymo grupės pacientų sveikatos būklė pagerėjo ir 3 metų trukmės tyrimo pabaigoje buvo geresnė nei tyrimo pradžioje.

Išanalizavus šalutinį vaistų poveikį nustatyta, kad skirtumo tarp grupių kaulų lūžių, širdies ligų ir kataraktos dažnumo bei kaulų tankio atžvilgiu nebuvo.

Tik pneumonijos dažnumas buvo didesnis flutikazono turinčiais vaistais gydytų pacientų grupėse, bet mirštamumas dėl to nepadidėjo. Klinikinių rezultatų komitetas nurodė, kad nuo pneumonijos gydymo laikotarpiu mirė 7 placebo grupės, 9 salmeterolio, 13 flutikazono propionato bei 8 sudėtinio salmeterolio ir flutikazono propionato grupės tiriamieji.

Taigi TORCH tyrimo rezultatai patvirtino LOPL gydymo sudėtinio salmeterolio ir flutikazono propionato vaistu racionalumą.

## KITŲ TYRIMŲ REZULTATAI

Komentuodamas TORCH tyrimo rezultatus, pagrindinis tyrėjas profesorius Peter Calverley sakė: „Mes labai didžiuojamės, atlikę tokį ambicingą tyrimą. Tai pirmas kartas, kai tyrimu buvo siekiama nustatyti, ar vaistas gali turėti įtakos tiek LOPL sergančių pacientų gyvenimo trukmei, tiek gyvenimo kokybei. TORCH tyrimui vadovaujantis komitetas tiki, kad rezultatai yra kliniškai svarbūs ir padeda mums geriau suprasti LOPL, kad galėtume objektyviai parinkti reikiamą pacientų gydymą ir priežiūrą.“

Mokslininkai ir toliau ieško atsakymų į klausimus, kuriuos iškėlė TORCH strategai. 2007 m. *Thorax* žurnale paskelbtas J. Bourbeau, P. Christodoulououlos, F. Maltais ir bendradarbių straipsnis, kuriame aprašomas salmeterolio ir flutikazono derinio poveikis uždegimui sergant LOPL. Ištyrę 16 sav. gydytų pacientų bronchų biopsinę medžiagą, tyrėjai nustatė, kad sudėtinis vaistas veikia CD8+ ir CD68+ ląsteles ir taip slopina uždegimą, flutikazono grupėje toks poveikis nepastebėtas.

L. Nannini su kolegomis 2007 m. paskelbė kliniki- nių dvigubai aklų tyrimų, skirtų įvertinti LOPL gydymą sudėtiniais vaistais (IGKS ir IVBA), kurie buvo atlikti iki 2007 m. balandžio mėn., metaanalizės duomenis. Išnagrinėję 11 tyrimų, mokslininkai nustatė, kad LOPL ligonių gydymas sudėtiniais vaistais ne tik sumažina LOPL simptomų bei paūmėjimų dažnumą, pagerina pacientų plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, bet ir sumažina bendrąjį pacientų mirtingumą.

Reikia tikėtis, kad tebevykdomi ir dar planuojami tyrimai pateiks naujų mokslo duomenų, kurie padės pagerinti LOPL medikamentinio gydymo veiksmingumą.

## LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 2006.
2. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789.
3. Chapman KR, Manino DM, Soriano JB et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
4. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:736-743.
5. Barnes NC. Reducing inflammation in COPD: the evidence builds. *Thorax* 2007; 62:927-928.
6. Suissa S, McGhan R, Niewoehner D, Make B. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:535-542.
7. Bourbeau J, Christodoulououlos P, Maltais F, Yamauchi Y, Olivenstein R, Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62:938-943.
8. Hanania NA, Donohue JF. Pharmacological interventions in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4:526-534.