

UPLIFT REIKŠMĖ GERINANT LĒTINĖS OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS GYDYMO SUPRATIMĄ

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), UPLIFT.

Santrauka. Straipsnyje aprašomas tebesitęsiantis ilgalaikis LOPL gydymo tyrimas – UPLIFT.

UPLIFT – ILGALAIKIO LOPL GYDYMO TYRIMAS

UPLIFT (angl. *Understanding the Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*; tiotropio ilgalaikio poveikio įtaka kvėpavimo funkcijai) tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti ilgo veikimo anticholinerginio vaisto tiotropio (18 µg 1 k. per parą) įtaką ne tik plaučių funkcijos blogėjimui bei ligos eigos modifikavimui, bet ir ligos baigtims, įskaitant paūmėjimus, gyvenimo kokybę ir mirštamumą. Svarbiausias vertinamasis kriterijus – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją minutę (FEV₁) sumažėjimas (natūralios LOPL eigos rodiklis), bet kartu vertinami ir kiti, antriniai gydymo veiksmingumo požymiai:

- vidutinio FEV₁ metinis sumažėjimas (vaisto veikimo pabaigoje ir po vaistų inhaliacijos) nuo stabilaus dydžio iki vieno mėnesio po gydymo nutraukimo;
- forsuotos gyvybinės plaučių talpos (FVC) dydžio ir gyvybinės talpos mažėjimo greitis;
- su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (pagal St. George kvėpavimo sistemos klausimyną (SGRQ) klausimyną);
- paūmėjimai: lengvas (gydymas namuose), vidutinio sunkumo (kreipimasis į sveikatos priežiūros specialistą, įskaitant ir skubiosios pagalbos skyrių), sunkus (stacionarizavimas);
- stacionarizavimas dėl paūmėjimų;
- mirštamumas (bendrasis ir dėl kvėpavimo sistemos patologijos).

UPLIFT TYRIMO PRIELAIIDOS

Keliuose vienerių metų trukmės klinikiniuose tyrimuose inhaliuojamasis tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino plaučių funkciją ir sumažino FEV₁ mažėjimo greitį.

Analizuojant 2 vienerių metų trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 921 LOPL sergantis ligonis, rezultatus, nustatyta, kad gydymas tiotropiu (18 µg kartą per parą) sulėtino FEV₁ mažėjimą. Tiotropio grupėje, palyginti su placebo, FEV₁ buvo didesnis statistiškai reikšmingai (2 pav.), o palyginti su ipratropiu, palengvėjo dusulys, vertinamas pagal praeinančio dusulio indeksą. 12 savaičių ir pusės metų trukmės tyrimuose tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino maksimalaus FEV₁ ir FVC dydžius, palyginti su ilgo veikimo beta 2 agonistu salmeteroliu (p < 0,01).

Minėtų tyrimų (n = 921) duomenimis, tiotropis daugiau kaip 13 proc. ligonių kliniškai reikšmingai sumažino dusulį daugiau kaip 1 balu pagal praeinančio dusulio indeksą, palyginti su placebo. Šis pagerėjimas pastebėtas jau pirmą vertinimo dieną (50 tyrimo dieną) ir liko reikšmingas per visus tyrimo metus. Panašūs rezultatai ir vienerių metų trukmės tyrimo (n = 535), kuriuo lygintas tiotropio ir ipratropio, bei 6 mėnesių trukmės tyrimo (n = 623), kuriuo lygintas tiotropio ir salmeterolio poveikis gydant LOPL ligonius].

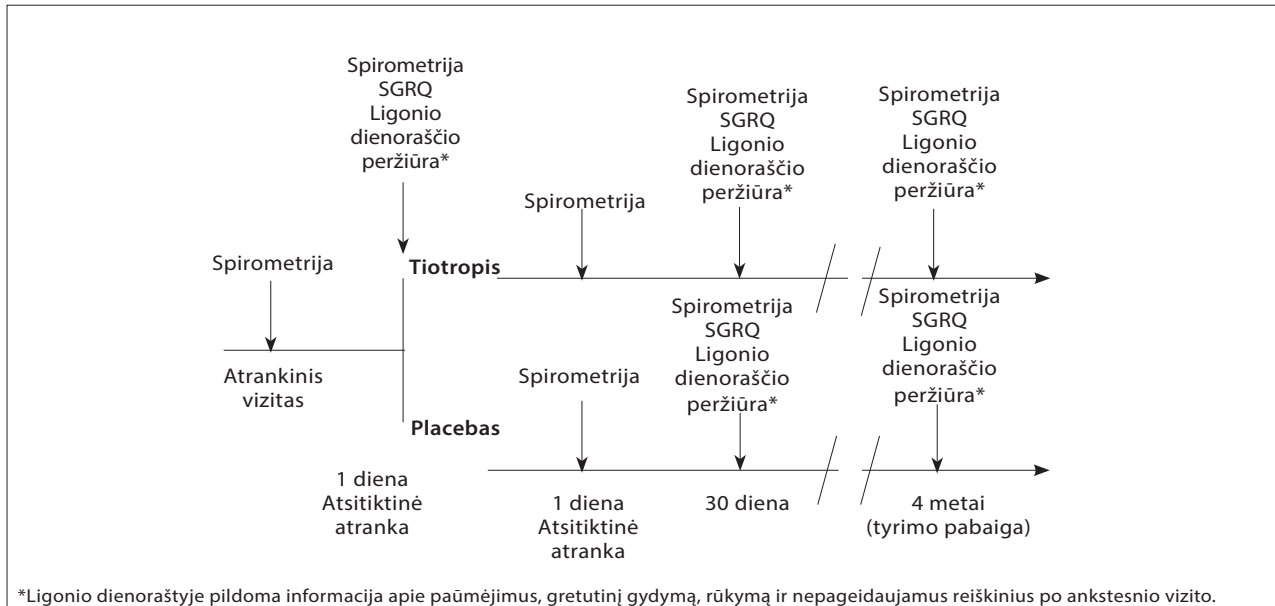
Tiotropiu gydyti ligoniai patyrė statistiškai reikšmingai mažiau LOPL paūmėjimų ir buvo rečiau stacionarizuojami, palyginti su placebo grupe. Vienerių



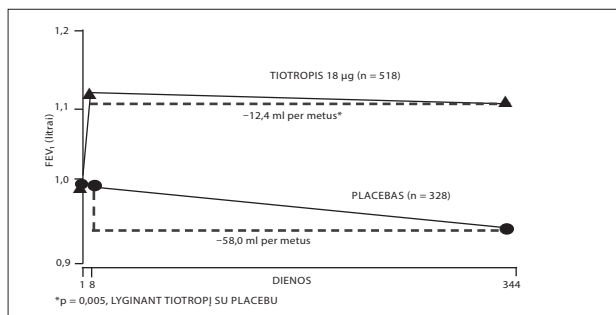
UPLIFT®



Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium
Ilgalaikio tiotropio poveikio kvėpavimo funkcijai supratimas



1 pav. 4 METŲ TRUKMĖS KLINIKINIO UPLIFT TYRIMO METODIKA



2 pav. VIDUTINIS FEV₁ POKYTIS TIOTROPIO IR PLACEBO GRUPĖSE NUO 8 IKI 344 TYRIMO DIENOS

metų tyrimuose tiotropis sumažino paūmėjimų skaičių 20 proc., palyginti su placebo, ir 24 proc., palyginti su ipratropiu, be to, pailgino laiką iki pirmo paūmėjimo bei suretino pagalbinių vaistų vartojimą.

Reikšmingas ir nuolatinis plaučių funkcijos gerėjimas ir su tuo susijęs pagalbinių vaistų vartojimo, dusulio, paūmėjimų ir stacionarizavimo atvejų mažėjimas vartojant tiotropį rodo potencialų šio vaisto gebėjimą lėtinti LOPL progresavimą. Vis dėlto šie tyrimai truko ne ilgiau kaip metus, taigi norint įvertinti ilgalaikio gydymo tiotropiu poveikį LOPL sergančių ligonių plaučių funkcijos silpnėjimo greičiui pradėtas vykdyti 4 metų trukmės UPLIFT tyrimas.

UPLIFT TYRIMO METODIKA

4 metų trukmės atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklame tyrime atrinkti dalyvauti 5 993 LOPL sergantys pacientai iš 450 pasaulio centrų. Jiems atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti 18 µg tiotropio vieną kartą per parą arba placebo. Ligoniams buvo leidžiama tęsti visų ankstesnių vaistų nuo LOPL vartojimą (trumpo ir/ar ilgo veikimo beta 2 agonistus, inhaliuojamuosius kortikosteroidus), išskyrus kitus anti-cholinerginius vaistus, kuriuos pacientai nuolat vartojo daugiau kaip 6 savaites iki atrankos. LOPL paūmėjimo metu medikamentinio gydymo apribojimų nebuvo.

Tyrimo eiga pavaizduota 1 paveiksle. Kiekvieno apsilankymo metu buvo atliekama spirometrija prieš

bronchodilatatoriaus inhaliaciją ir po jos (po 4 ipratropio bromido (80 µg) ir 4 salbutamolio (400 µg) inhaliacijų praėjus 60 minučių). Plaučių funkcija buvo tiriama praėjus 90 min. po ipratropio (30 min. po salbutamolio) inhaliacijų. Po atrankos tiotropis arba placebo skirtas prieš pat ipratropio bromido inhaliaciją arba iš karto po salbutamolio inhaliacijos. Sveikatos būklė vertinta pagal SGRQ atrankos metu ir kas 6 mėnesius iki dvigubai aklo etapo pabaigos. Siekiant palyginti ir įvertinti gydymo poveikį paūmėjimams, registruota išsami informacija apie LOPL paūmėjimus ir stacionarizavimą dėl jų. Paūmėjimu laikytas suintensyvėjęs ar naujai atsiradęs vienas iš šių kvėpavimo takų simptomų: kosulys, skrepliavimas, pūlingi skrepliai, švokštimas, dusulys, trunkantys ilgiau nei tris dienas ir reikalingas papildomo gydymo antibiotikais ir/ar sisteminiais kortikosteroidais.

APIBENDRINIMAS

UPLIFT siekiama išsiaiškinti, ar gydymas vaistais gali turėti įtakos ilgalaikėms LOPL baigtims, iš jų ir mirštamumui. Remiantis įvairių tyrimų su tiotropiu duomenimis, iškelta hipotezė, kad šis vaistas gali modifikuoti natūralią LOPL eigą. UPLIFT tyrimas leis pasaulio mastu (450 centrų 37 šalyse iš 6 kontinentų) perspektyviai ištirti vieną kartą per parą inhaliuojamo tiotropio poveikį skirtingo sunkumo LOPL baigtims, įskaitant plaučių funkcijos kasmetinio silpnėjimo greitį, sveikatos būklę, paūmėjimų dažnumo sumažėjimą, bendrąjį mirtingumą bei mirštamumą nuo kvėpavimo sistemos patologijos.

UPLIFT tyrimas padės išsiaiškinti, ar vartojant tiotropį pasiekiamas plaučių funkcijos pagerėjimas per gydymo metus pristabdys ligos progresavimą LOPL sergantiems ligoniams, kaip sulėtina FEV₁ mažėjimą. Rezultatų laukiama jau 2008 metais.

Literatūros šaltiniai, pagal kuriuos parengtas straipsnis, – redakcijoje (iš viso 26).