

IDIOPAATILINE KOPSUFIBROOS VAJAB PÜSIVALT ANTIFIBROOTILIST RAVI VAATAMATA OMA VARIABLILE KULULE JA KOPSUFUNKTSIOONI VAHEPEALSELE HALVENEMISELE

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF) on kõige sagedasem idiopaatiliste interstitsiaalsete pneumooniate (IIP) vorm, mida iseloomustab põhiliselt kopsude ventilatsioonifunktsiooni pidevalt progresseeruv restriktiivset tüüpi häire ja kopsude difusioonivõime vähenemine (1). Kokkuvõttes on IPFi kliiniline kulgu oma süvenevate sümptomite ja haigustunnustega, nagu düspnoe, köha, hüpokseemia ja füüsilise sooritusvõime halvenemine, siiski teatud määral muutlik. Vaatamata sellele, et laias perspektiivis on IPF-i teada neli fenotüüpi (peaaegu stabiilne, aeglaselt progresseeruv, ägenemistega progresseeruv ja kiirelt progresseeruv) (2, 3), kuulub muutlik kulgu IPFi põhiolomuse juurde. Seetõttu on ennustamine, kuidas progresseerub IPF iga patsiendi arstliku jälgimisperioodi vältel, väga keeruline või isegi peaaegu võimatu, seda isegi senise haiguskulu jooksul kogutud kliinilisi andmeid, sealhulgas forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) vähenemise kiirust arvestades. Siiski on arstide üldsus arvestanud sellega, et FVC vähenemise kiirus peegeldab IPFi progresseerumist, kuid samas on see ka oluline suuremust prognoosiv tegur (4–7).

Kuidas aga FVC vähenemist IPFi progresseerumise hindamisel ühelt poolt ja ravi tõhususe jälgimisel teiselt poolt kõige paremini mõõta? Maailmapraktikas on selleks aktsepteeritud suurus, milleks on FVC protsent patsiendi parameetritele vastavast eeldatavast väärtusest ehk FVC%, mille vähenemist jälgitakse absoluutsel skaalal (ingl *absolute change in FVC%*) (4, 5, 8, 9). Selline meetodika on IPFi käsitluses kasutusel olnud nii haiguse progresseerumise kui ka surmariski hindami-

seks juba 2011. aasta ravijuhendi avaldamisest alates (1) ning on kehtiv ka praegu (1, 10).

Inimkonda on aastaid paelunud IPFi progresseerumise pidurdamise võimalused. Pärast suhteliselt pikka katsetuste ajalugu vähetõhusate ravimikandidaatidega on saanud kättesaadavaks kaks IPFi progresseerumist pidurdavat antifibrootilist ravimit: nintedaniib (11, 12) ja pirfenidoon (13, 14). FVC% vähenemise jälgimise põhimõtet absoluutsel skaalal on järgitud ka enamikus eelnimetatud ravimitega tehtud originaalsetes kliinilistes uuringutes ning mitmetes metaanalüüsid ja kombineeritud analüüsid (11, 15, 16).

Eestis on nimetatud antifibrootilised ravimid kättesaadavad 100% korvatavusega IPFi-patsientidele alates 2016. aasta jaanuarist. Soodustingimustel retsepti väljastamise õigus on „... pulmonoloogil patsientidele, kelle kopsude forsseeritud vitaalkapatsiteet (FVC) ravi alustamisel on $\geq 50\%$ eeldatavast ja haigus püsib ravi käigus stabiilsena (FVC muutus on mõõdetud ning selle vähenemine ei ületa 10% 12 kuu kohta); soodustus ei hõlma nintedaniibi ja pirfenidooni kombinatsioonravi“ (17). Nimetatud tingimustes pärineb klausel FVC% vähenemise kohta ravi käigus üle 10% viimasel jooksval aastal varasemast, peamiselt enne 2016. aastat levinud teabest. Selle kohaselt peeti olukorda, kui FVC% vähenes enam kui 10%, IPFi liigkiireks progresseerumiseks ja see oli ravi mittetõhususe kriteerium. Isoleeritult, s.t väljaspool tänapäevase antifibrootilise ravi konteksti, oli kiire FVC% vähenemine (rohkem kui 10% aasta kohta) halva prognoosi näitaja (1).

Antifibrootilise ravi kontekstis ei ole aga kindlat tõendus põhisust niisugusel klausilil, mis praktikas nõuaks juba alustatud ravi lõpetamist raske, progresseeruva haigusega patsiendil (nn ravi lõpetamise reegel) (ingl *stopping rule*). Nimelt on värskete uuringute andmetel saanud teatavaks, et ravimid nagu nintedaniib (18) ja pirfenidoon (19–22) töötavad kopsufunktsiooni kadu pidurdavalt ka kiire FVC% vähenemisega patsientidel. Veelgi enam, praeguseks on kogunenud piisavalt palju tõendus põhiseid andmeid selle kohta, et eelneval 6–12 kuu pikkusel jälgimisperiodil nähtav IPFi nn progresseerumine, mõõdetuna tavaliselt rohkem kui 10% FVC% vähenemise järgi, ei määra piisavalt suurel osal ravijuhtudest ravimi toimet järgneval jälgimisperiodil. Niisugused teadmised muudavad eespool nimetatud ravi lõpetamise nõude rakendamise ebaetiliselt.

Näiteks esines nintedaniibiiga ravitud IPFi-patsientidest, kelle eelneva 6 kuu jooksul oli FVC% vähenenud enam kui 10%, järgneva 6 kuu vältel 52,2%-l FVC% paranemine või stabiliseerumine ja 17,4%-l FVC% vähenemine alla 10% (23). Sarnased tulemused on saadud ka pirfenidooniga (15, 19, 20, 24). Pirfenidooniga ravitud IPF-patsientidest, kelle eelneva 6 kuu jooksul oli FVC% suhteline vähenemine enam kui 10%, ei vähenenud FVC% järgneva 6 kuu pikkuse ravi ajal enam 51,3%-l (21). Lisaks eelnevale vähendab pirfenidoonravi statistiliselt oluliselt (48,3% võrra) patsientide hulka, kes surevad IPFi tagajärjel või kelle FVC% vähenemine on vähemalt 10% aastas (19).

Kokkuvõttes, lisaks ebamugavatele suhtlusprobleemidele, mida kord alustatud ravi lõpetamine praegu kehtivate „ravi lõpetamise reeglite“ kohaselt arstide ja patsientide vahel põhjustab, puudutab pelgalt ühe vaatlusperioodi andme-

tele tuginev ühekordne otsus ravi lõpetada konkreetse patsiendi pikemat tulevikku ning see on sügavalt ebaetiline ennekõike ravi jätkamist toetavate tõendus põhiste andmete olemasolu tõttu.

KIRJANDUS

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
- Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109:661–70.
- Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431–40.
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–9.
- Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:830–6.
- Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011;140:221–9.
- Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014;145:579–85.
- du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:712–5.
- du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:459–66.
- Raghu G, Rochberg B, Zhang Y, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3–19.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS((R)) trials. *Respir Med* 2016;113:74–9.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–82.
- King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–92.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- Albera C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843–51.
- Lovevan E, Copley VR, Scott DA, Colquitt JL, Clegg AJ, O'Reilly KM. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis—a network meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2015;15:37.
- https://www.sm.ee/sites/.../Ravimid/korge_ma_soodusmaaraga_toimeained_7.xls; vaadatud 03.05.2017.
- Flaherty KR, Brown KK, Costabel U, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Raghu G. Cumulative distribution of patients by change in FVC % predicted in the INPULSIS® trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A2705.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243–53.
- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2016;71:429–35.
- Nathan SD, Albera C, Costabel U, et al. Effect of Continued treatment with pirfenidone following a ≥10% relative decline in percent predicted forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:A4995.
- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following a clinically meaningful decline in percent predicted forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A1016.
- Richeldi L, Azuma A, Selman M, et al. Twenty-four week decline in forced vital capacity predicts mortality at week 52 in the INPULSIS® trials. *Eur Respir J* 2016;48:OA1814.
- Taguchi Y, Ebina M, Hashimoto S, et al. Efficacy of pirfenidone and disease severity of idiopathic pulmonary fibrosis: Extended analysis of phase III trial in Japan. *Respir Investig* 2015;53:279–87.



Alan Altraja – Tartu Ülikooli meditsiini-teaduste valdkonna kliinilise meditsiini instituudi kopsukliinik, TÜ Kliinikumi kopsukliinik

Bariaatrilise kirurgilise ravi tõhusus südamepuudulikkuse ennetamisel rasvunud patsientidel

Hinnanguliselt on tänapäeval maailmas ligi poolteist miljardit rasvunud või ülekaalulist inimest ja nende arv kasvab pidevalt. Rasvumine on tõsine südamepuudulikkuse kujunemise riskitegur. Rasvunud haigete käsitlemisel on peale kalorivaese dieedi ning elustiili muutuste rakendamise kasutusel ka bariaatrilise kirurgilise ravi meetodid.

Uppsala Ülikooli uurijate korraldatud uuringus võrreldi kirurgilise ja konservatiivse rasvu-

misravi meetodi mõju rasvunud haigete südamepuudulikkuse ennetamisele. Kasutati Rootsi riiklike andmebaaside andmeid aastatest 2006–2013. Hinnati üle 18aastaste ja üle 30 kg/m² kehamassiindeksiga ning eelneva südamepuudulikkuseta isikute ravitulemusi. Kogu uuritute kohordist 25 804 isikut raviti kirurgiliselt, 13 701 haigel rakendati konservatiivse ravi meetodeid. Aasta möödudes ravi algusest oli kirurgiliselt ravitud haigetel kehakaal alanenud 18,8 kg võrra enam ja 2 aasta möödudes 22,6 kg võrra enam kui konservatiivsete meetoditega ravituil. Keskmiselt 4,1 aasta möödudes ravi algusest oli kirurgiliselt ravitud haigetel

südamepuudulikkuse kujunemise risk 50% väiksem kui konservatiivselt ravitud haigetel. Mõlema ravitute rühma andmetel vähendas kehakaalu vähendamine iga 10 kg võrra südamepuudulikkuse kujunemise riski 30% võrra. Kehakaalu alandamine parandas eelkõige südame rütmihäirete, diabeedi ja hüpertensiooni ravi tulemusi.

Autorid järeldasid, et kirurgiline ravi võimaldab tõhusalt ennetada rasvumisega seotud kardiovaskulaarseid tüsistusi.

REFEREERITUD

Sundström J, Bruze G, Ottosson J, Marcus C, Näslund I, Neovius M. Weight loss and heart failure: a nationwide study of gastric bypass surgery versus intensive lifestyle treatment. *Circulation* 2017;135:1577–85.

LÜHIDALT