

Pulmonoloogia

PÕLETIKUVASTASE RAVI RAKENDAMINE KROONILISE OBSTRUKTIIVSE KOPSUHAIGUSE KORRAL MUUTUB KONKREETSEMAKS

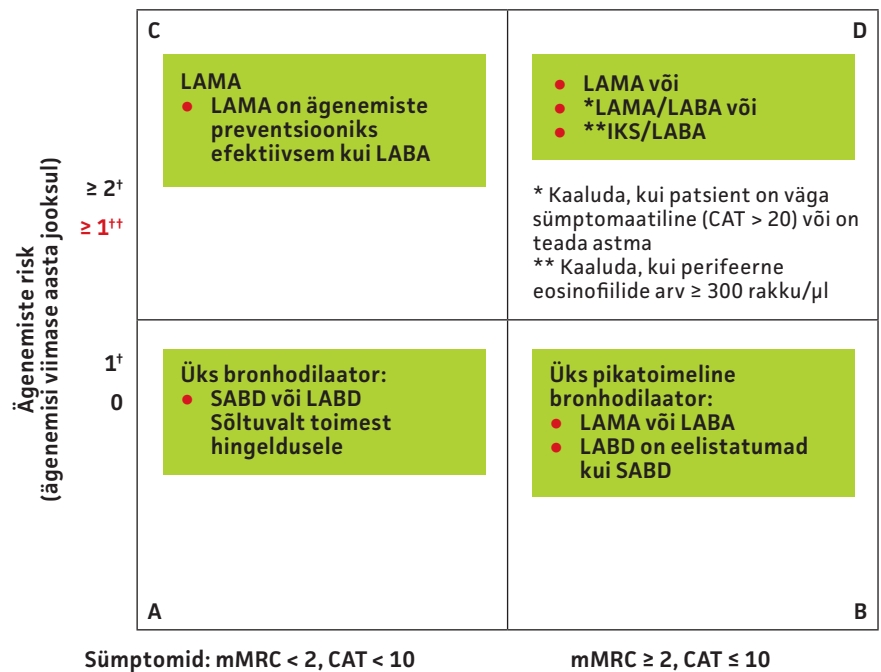
Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK) on tuntud kui hingamisteede püsiva õhuvoolutakistuse ja sellest tulenevate sümptomite ning tagajärgedega kulgev haigus, mille levimuseks maailmas on hinnanguliselt vähemalt 11,7% rahvastikust (95% usaldusvahemik 8,4–15,0%) (1, 2). KOKi kui haigusega on sunnitud arvestama kogu tervishoiusüsteem, sest selle haiguse niigi suur levimus koos suure sotsiaalse ja majandusliku koormaga ilmutab lähikümnenditel pigem kasvutrendi, sest elanikkond vananeb. See aga annab muude haiguste ravi efektiivsuse kaudu võimaluse pikemaajaliseks eksponeerumiseks KOKi riskiteguritele, isegi vaatamata suitsetamise osakaalu suhtelisele vähenemisele (3) KOKi riskitegurite paljususes (muud saasted sise- ja välisõhus) (4–6). Eesti kontekstis vajab mainimist tõsiasi, et kvaliteeteluaastate vähenemist põhjustavate haiguste seas on KOK meesest esimesel ja naistel teisel kohal (7).

Kõige laiemat kahju põhjustavad just KOKi ägenemised: respiratoorsete sümptomite ägedad või alaägedad süvenemised, mis vajavad lisaravi (2). Sümptomikoormuse kõrval, mida hinnatakse küsimustikega (näiteks *Medical Research Council*'i modifitseeritud küsimustik düspnoe hindamiseks (8) või KOKi hindamise test (CAT) komplekssemaks hindamiseks (9)), on KOKi klassifitseerimisel oluliseks teguriks ägenemiste sagedus. Selle alusel hinnatakse haiguse raskusastet ja antakse soovitus, kuidas alustada ravi (A, B, C või D, vt joonis 1) (2). Ägenemiste puhul arvestatakse patsientide klassifitseerimisel selles kontekstis üksnes mõõduka raskusega ägenemisi (mille puhul on

vajalik ravikuur antibiootikumi või glükokortikosteroidi või mõlemaga) ja raskeid ägenemisi (mille korral on vajalik viisi erakorralise meditsiini osakonda või hospitaliseerimine KOKi ägenemise tõttu) (2).

Ägenemised on ka peamine tõendus leidnud tegur, mis paneb paika põletikuvastase ravi näidustused KOKi igapäevases püsiravis (2). Joonisel 1 on näha, et KOKi püsiravi põhikomponent on bronhodilataa-

torid: pikatoimelised antikolinergilised ained (LAMA) ja pikatoimelised β_2 -agonistid (LABA) ning nende kombinatsioonid (2). Põletikuvastaste ravimite, ennekõike inhaleeritavate glükokortikosteroidide (IKS) kaasav rakendamine KOKi püsiravis on viimastel aastakümnetel olnud vastakate seisukohtade ja pikkade arutelude objekt. IKS-i kasutamise vastu räägivad selle ravimirühma kõrvaltoimed, millest KOKi-haigetele on kandidoosi, diabeedi, osteoporoosi ja katarakti kõrval eriti ohtlik pneumoonia (10) ja mükobakteriooside (11) tavapärasest sagedasem esinemine, teiselt poolt aga IKS-i



⁺ Ägenemised, mis ei vajanud hospitaliseerimist; ⁺⁺ Ägenemised, mis vajasid hospitaliseerimist.

CAT – KOKi hindamise test (COPD *assessment-test*); IKS – inhaleeritav glükokortikosteroid, LABA – pikatoimeline β_2 -agonist; LABD – pikatoimeline bronhodilataator; LAMA – pikatoimeline antikolinergiline aine; mMRC – *Medical Research Council*'i modifitseeritud küsimustik düspnoe hindamiseks; SABD – lühitoimeline bronhodilataator.

Joonis 1. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) jaotus raskusastmetesse (rühmadesse) A–D tulenevalt sümptomikoormusest (horisontaalselt) ja ägenemiste riskist (vertikaalselt) koos esialgse raviga vastava raskusastme soovitus järgi 2019. aasta The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease'i (GOLD) konsensusdokumendis. Lähem selgitus tekstis. Modifitseeritud allikast 2.

ebaefektiivsus hingamisteede KOKi tüüpi põletiku kontrollimisel (12). Pneumoonia risk on suurem suitsetajatel, kehamassiindeksi korral $< 25 \text{ kg/m}^2$, raskema obstruktsiooni ning varem sagedasemate KOKi ägenemiste ja pneumooniate korral (10, 13). Teisalt on huvitav märkida, et perifeerse vere eosinofiilide suhteline hulk $< 2\%$ suurendab pneumoonia riski IKS kasutamisest sõltumatult (14).

Varem on põhjendamatut ja liiga laialdast IKS kasutust KOKi korral seletatud mitmeti, peamiselt teadmistel, suhtumisel ja käitumisel rajanevate argumentide kaudu. Näiteks soovitakse patsiendile „parimat“ pakkudes „maksimumi“, teisalt tajutakse sarnasust astmaga ehk tegemist on astma nn ajaloolise raviparadigma ülekandmisega KOKile lootuses, et astmaravimid (IKS) ravivad ka KOKi (15). Veel on arvatud, et IKSid on suhteliselt turvalised ning kohati võis valitseda teadmatus, et IKS suured annused on kahjulikud, eriti ebaõigel kasutamisel. On võinud ette tulla aga ka diferentsiaaldiagnostilist „laiskust“, ajapuudust ning nappe diagnostilisi võimalusi.

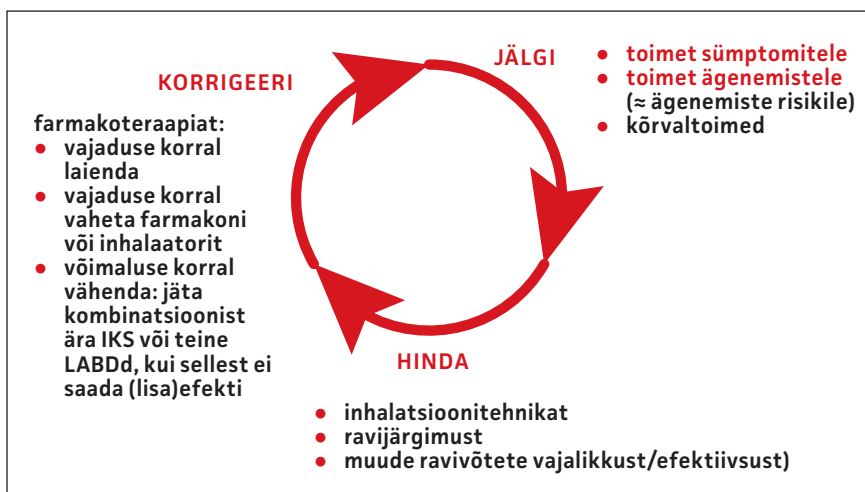
KOKi ravi eesmärkideks on vähendada sümptomikoormust (sh sümptomite leevendamine ning koormustaluvuse ja üldise tervise seisundi parandamine) ning maandada tulevikuriske (sh ägenemiste ravi, ägenemiste sageduse ja raskuse vähendamine ning haiguse progresseerumise pidurdamine ja suremise vähendamine) (2). 2019. aasta *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*'i (GOLD) konsensusdokumendis on põletikuvastaste ravimite kasutamine KOKi püsiravis kogunenud tõendusele tuginedes varasemaga võrreldes tunduvalt konkreetsemalt kokku võetud (2): 1) pikaajaline monoterapia IKSiga ei ole soovitatav; 2) võib kaaluda pikaajalist ravi IKS ja LABA kombinatsiooniga patsientidel, kellel on anamneesis ägenemisi vaatamata hea ravijärgmusega ravile pikatoimeliste bronhodilataatoritega; 3) pikaajaline ravi süsteemsete glükokortikosteroididega (SKS) ei ole soovitatav; 4) patsientidele, kellel on ägenemisi vaatamata adekvaatsele ravile IKS-LABA või IKS-LABA-LAMA kombinatsiooniga ning kellel on krooniline bronhiit ja raske kuni väga raske obstruktsioon, võib kaaluda järgmist:

fosfodiesteraasi-4 inhibiitori (PDE4I) (roflumilasti) lisamist (16–18) ja endistele suitsetajatele makroliidi (asitromütsiini) lisamist (19–21); 5) antioksidantsed mukolüütikumid (N-atsetüültsüsteiin (NAC), karbotsüsteiin) on näidustatud ainult valitud juhtudel (22) ning 6) statiinid ei ole KOKi ägenemiste preventsiiviks näidustatud (23).

KOKi ravi alustamine äsja diagnoosi saanud patsiendil peab põhinema sümptomite ja ägenemiste riski individuaalsel hindamisel ning samas peab arvestama ka kliiniliste uuringute (sh vereanalüüsid koos leukotsüütide valemiga, postbronhodilatatoorne spirograafia jt) andmeid (vt joonis 1) (2). Tähelepanuväärne on põletikuvastaste ravimite kasutamine ainult D-astme KOKiga patsientidel ja sedagi kindla tingimusena perifeerse vere eosinofiilide hulga $\geq 300 \text{ raku}/\mu\text{l}$ olemasolu korral (vt joonis 1) (2). Edasiseks on uudsena ette nähtud patsiendi pidev jälgimine ja ravi tsükkel (vt joonis 2) (2), mis meenutab veidi astma jälgimise ja ravi kasutatavat (24).

KOKi edasine ravi toimub vastavalt reageerimisele esialgsele ravile (2). Kui ravivastus on adekvaatne (piisav ja realistlikele ootustele vastav), siis tuleks valitud ravi jätkata. Kui ei, tuleb järgmise asjana selgitada välja peamine märklaud, see, millises osas ei ole ravi eesmärke täitnud ja mida on seega vaja mõjutada. Teisisõnu tuleb kindlaks teha, mida on vaja muuta (vt joonis 3): kas probleemiks on sümptomid (düspnoe) või sagedased ägenemised (ägenemiste risk). Kui nii sümptomitele kui ka ägenemistele tuleb korraga lahendus leida, tuleb kasutada ägenemiste hindamise-mõjutamise nn rada. Väärrib rõhutamist, et püsiravi ümberkorraldamist vajav olukord on uus ega ole seotud sellega, millisesse kategooriasse (A, B, C, D) asetus patsient ajal, mil tal KOK diagnoositi ja esialgset ravi alustati.

Kui ravi ei toimi sümptomitele (düspnoele), siis võib patsientidel, kel sümptomid püsivad või esineb liikumispiiranguid, vaatamata esialgu



Joonis 2. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsiendi edasise ravi juhtimise tsükkel pärast esialgse ravi alustamist. Kujutatud on patsiendi jälgimine ja jätkuravi suletud ringprotsessina, kus hinnatakse nii sümptomite kui ka ägenemiste vähenemist ravi tulemusel. Võimalik on ravi laiendamine või vähendamine. Lähem selgitus tekstis. Modifitseeritult 2019. aasta *The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*'i (GOLD) konsensusdokumendist (2).

valitud monoterapiale LAMA või LABAga lisada raviskeemi teise bronhodilataatori, jõudes nii kaksik-bronhodilataatori kasutamiseni (25). Samas, kui teine bronhodilataator ei anna ravis selget lisaefekti, on soovitatav siirduda tagasi ühele bronhodilataatorile (monoterapiale) (2). Kui raviefekt ei ole piisav LABA-IKSi raviga, tuleks raviskeemi lisada LAMA, jõudes nii kolmikravini (vt joonis 3). Kaaluda võib ka siirdumist LABA-IKSi kombinatsioonilt LABA-LAMA ravile, kui esialgu raviskeemi lisatud IKSi puhul ilmnevad selle kõrvaltoimed (pneumoonia), vääri esialgne näidustus või raviefekti puudumine. Kõikidel juhtudel on vaja selgitada (eriti raviefekti puudumisel) järgmisi seikasid: kas düspnoe ei tulene muudest, näiteks kardiaalsetest põhjustest. Vajaduse korral

tuleb vastavaid seisundeid ravida. Igal juhul tuleb igal visiidil kontrollida patsiendi inhalatsioonitehnikat kasutuses olevate inhalaatorite abil ning jälgida ravijärgimust (kas ravimid on välja ostetud jm).

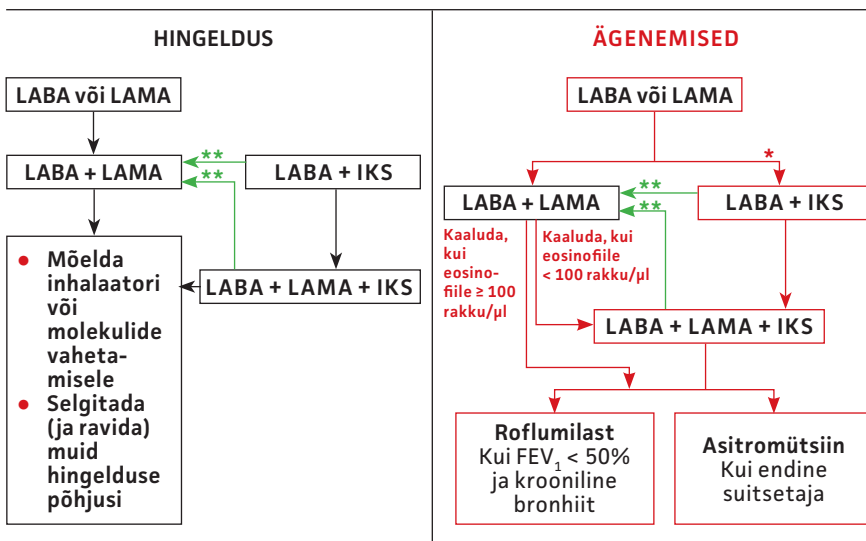
Kui ravitoime puudub, s.t ägenemiste esinemissagedus või raskus vaatamata ravile ei vähene, on ravi muutmine arstile väljakutse. Võimalused on aga olemas ja nende kasutamine sõltub sellest, millisel ravil kõnealune patsient parajasti oli (vt joonis 3). Bronhodilatatoorse monoterapia korral on sagedaste ägenemistega patsientidel selgesti soovitatav ravi järk-järgult laiendada LABA-LAMA või LABA-IKSi kombinatsioonile. LABA-IKS on eelistatud astma puhul, astma anamneesi korral või astma kahtluse korral. IKSi komponenti sisaldava ravi määra-

misel on ägenemiste anamneesi kõrval viimase 12 kuu jooksul väga oluliseks raviefekti ennustavaks teguriks osutunud perifeerse vere eosinofiilide arv (26, 27). Kui patsientidel ühe ägenemisega viimase 12 kuu vältel on perifeerne eosinofiilia ≥ 300 rakku/ μl , on see tugev viide, et patsient võiks reageerida LABA-IKSi kombinatsioonile. Patsientidele, kel on KOKi ägenemise tõttu aastas ≥ 2 mõõduka ägenemise või ≥ 1 hospitaliseerimise, võib kaaluda LABA-IKSi ravi ka perifeerse vere eosinofiilide väikesema hulga, nimelt ≥ 100 eosinofiili/ μl juures, kuna IKSi toimed on enam väljendunud ägenemiste suurema sageduse või raskuse juures (28).

Patsientidele, kellel on sagedased ägenemised vaatamata LABA-LAMA kombinatsioonile, on 2 alternatiivi: 1) kuna olemasolevate teadmiste kohaselt ennustab perifeerse vere eosinofiilide väike arv (< 100 rakku/ μl) ravivastuse puudumist IKSi (28), võib ravi laiendamine LABA-LAMA-IKSi kolmikkombinatsioonile anda tulemusi üksnes ≥ 100 eosinofiili/ μl juures; mida tugevam perifeerne eosinofiilia, seda tõenäolisem on ravivastus; 2) kui perifeerses veres on < 100 eosinofiili/ μl , siis on alternatiiviks kasutada roflumilasti (16–18) või asitromütsiini (250 mg iga päev või 500 mg 3 korda nädalas) (19–21).

Patsientidele, kellel tekib jätkuvalt sagedasi ägenemisi vaatamata LABA-IKSi ravile, on soovitatav lisada raviskeemi LAMA, jõudes nii kolmikravini (28, 29). Alternatiivselt võib ravi vahetada välja LABA-LAMA kombinatsiooniks, kui IKSi puhul ilmnevad kõrvaltoimed (pneumoonia), vääri esialgne näidustus või toime puudumine.

Lõpuks jääb üle otsustada, mida teha patsientidega, kellel on jätkuvalt ägenemisi vaatamata LABA-LAMA-IKSi kolmikkombinatsioonile. Siin on olemas järgmised alternatiivid: 1) lisada roflumilast, ennekõike kui spiromeetriselt on tegemist II staadiumi ehk raske obstruktsiooniga (forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht (FEV₁) $< 50\%$



* Kaaluda, kui perifeerne eosinofiilide arv on ≥ 300 rakku/ μl või ≥ 100 rakku/ μl koos sagedaste ägenemistega (vähemalt 2 mõõduka raskusega ägenemist või vähemalt 1 hospitaliseerimine KOKi ägenemise tõttu viimase 12 kuu jooksul).
 ** Kaaluda IKSi eemaldamist, kui on esinenud pneumoonia, tuleb ilmsiks IKSi vääri esialgne näidustus või kui IKSi raviefekt puudub.
 FEV₁ – forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht; IKS – inhaleeritav glükokortikosteroid, LABA – pikatoimeline β_2 -agonist; LAMA – pikatoimeline antikolinergiline aine.

Joonis 3. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsiendi edasise ravi juhtimine 2019. aasta The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease'i (GOLD) konsensusdokumendi soovitude järgi. Toimitakse selle järgi, kas ravi muutmise vajadus on tekkinud efekti puudumise tõttu sümptomitele (düspnoele) (vasakul) või ägenemistele (paremal). Kui korraga on vaja reageerida sellele, et puudub toime nii sümptomitele kui ka ägenemistele, tuleb kasutada ägenemiste hindamise-mõjutamise nn rada. Lähem selgitus tekstis. Modifitseeritult allikast (2).

eeldatavast) (2, 16), kui kliiniliselt kaasneb krooniline bronhiit või väikeste hingamisteede haigus ja ≥ 1 hospitaliseerimine viimase 12 kuu jooksul (17, 18); 2) lisada raviskeemi makroliid, parima tõendusega on asitromütsiin, eriti kui tegemist ei ole suitsetajatega (19–21). Makroliidide kasutamine on turvaline ka kauem, kui originaaluuringutes 52nädalaste raviperioodidega testitud, kuid samas on mainitud ka mikroflooraresistentsuse tekke võimalust (2, 21). Siiski ei ole selle reaalsed tagajärjed hinnanguliselt kuigi suured.

Lõpetuseks, IKSi sisaldavate raviskeemide rakendamisel KOKi püsiravis tõuseb taas kohe teemaks IKSi komponendi ärajätmine, kui ilmnevad kõrvaltoimed (pneumoonia), vääri esialgne näidustus või toime puudumine. Teiselt poolt viitab perifeerse vere esinofiilia ≥ 300 rakku/ μ l ägenemiste suurele tõenäosusele pärast IKSi eemaldamist (30, 31), näiteks kõrvaltoimete tõttu, kuigi näidustus on eosinofiilia näol olemas. Selliseid patsiente on seetõttu vaja regulaarselt jälgida.

KIRJANDUS

- Adeloye D, Chua S, Lee CW, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015;5:186–202.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Report 2019) 2019 [cited 2019 April, 30]. Available from: <http://goldcopd.org>.
- Fuller-Thomson E, Max R, Brennenstuhl S. Copd in a population-based sample of never smokers: interactions among sex, gender & race. *Gerontologist* 2016;56:692–3.
- Syamlal G, Doney B, Mazurek JM. Chronic obstructive pulmonary disease prevalence among adults who have never smoked, by industry and occupation – United States, 2013–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2019;68:303–7.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Medicine* 2006;3:e442.
- Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;370:751–7.
- Lai T, Baburin A, Vals K, Kiiwet R-A. Suremusest ja haigestumusest põhjustatud tervise-kadu Eestis. *Eesti Arst* 2005;84:466–72.
- Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J* 1960;2:1662.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648–54.
- Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:27–34.
- Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J* 2017;50. Doi: 10.1183/13993003.00037-2017.
- Jiang ZL, Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;37:1–8.
- Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respirat Med* 2017;131:27–34.
- Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respirat Med* 2016;4:731–41.
- Cataldo D, Derom E, Liistro G, et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2089–99.
- Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:857–66.
- Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting beta(2)-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations ((RESPOND)-S-2) a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:559–67.
- Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017;50. Doi: 10.1183/13993003.00158-2017.
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *NEJM* 2011;365:689–98.
- Han MLK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1503–8.
- Pomares X, Monton C, Bullich M, et al. Clinical and safety outcomes of long-term azithromycin therapy in severe COPD beyond the first year of treatment. *Chest* 2018;153:1125–33.
- Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD001287.
- Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the Prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *NEJM* 2014;370:2201–10.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. Revised 2018. <http://www.ginasthma.org>. 2018.
- Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD008989.
- Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:523–5.
- Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117–26.
- Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *NEJM* 2018;378:1671–80.
- Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta(2)-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILogy): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:963–73.
- Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-term triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329–39.
- Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1219–21.



Alan Altraja – Tartu Ülikooli kopsukliinik, TÜ Kliinikumi kopsukliinik