

Astma viena, fenotipų daug. Kaip parinkti tinkamiausią gydymą?

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Astmos gydymo tikslai ilgus dešimtmečius išlieka tie patys, tačiau gydymo parinkimo taktika atsirandant vis naujiems klinikinių tyrimų duomenims kinta. Pastaruoju metu pagrindinis rodiklis, lemiantis gydymo efektyvumo vertinimą ir jo korekcijų poreikį, yra astmos simptomų kontrolė. Nors vaistų astmai gydyti yra labai daug, vis dar nemažai sergančiųjų patiria nekontroliuojamos astmos simptomus. Kaip vienas pagrindinių sunkumų, kodėl nepavyksta valdyti ligos eigos, įvardijama pati astmos patogenezė – tai kompleksinė ir heterogeninė liga, turinti gausybę skirtingų fenotipų, pasižyminčių ir patogeneziniais ypatumais, skirtingais klinikiniais simptomais, jų sunkumu ir nevienodu atsaku į skiriamą gydymą. Siekiant maksimaliai efektyviai gydyti konkretaus paciento astmą, svarbu suprasti egzistuojančią skirtingų ligos fenotipų įvairovę, išmanyti patogenezinius jų mechanizmus ir skirtumus.

SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVARBA

Astma patogeneziskai apibrėžiama nuolatiniu kvėpavimo takų uždegimu ir nuolat vykstančia pastarųjų remodeliacija. Pats terminas *astma* apibūdina klinikinį sindromą, apimantį įvairius astmos fenotipus ir endotipus, kuriems būdingi skirtingi klinikiniai požymiai ar mechanizmai, nevienoda reakcija į gydymą. Todėl siekiama, kad kiekvienam ligoniui būtų skiriamas būtent jam tinkamiausias gydymas. Patologai jau seniai nustatė, kad, sergant astma, pažeidžiami ne vien stambieji, bet ir smulkieji kvėpavimo takai, apie kurių pažeidimo svarbą aktyviai diskutuoti pradėta tik visai neseniai dėl ribotų galimybių juos pasiekti ir ištirti, standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų stokos. Pritaikius įvairias fiziologines technikas priemonės, tik pastarąjį dešimtmetį pavyko įvertinti periferinių kvėpavimo takų būklę sergant astma ir spręsti apie skiriamų vaistų poveikį jiems.

Smulkiaisiais įprasta vadinti siauresnius nei 2 mm vidinio skersmens kvėpavimo takus. Dabar pripažįstama, kad sergant astma būtent smulkieji kvėpavimo takai ir yra pagrindinė vieta, kur fiziologiškai ribojamas oro srautas. Pastarųjų disfunkcija sergant sunkia astma yra akivaizdi, daugėja įrodymų ir lengvesnės ligos eigos atvejais. Apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir fiziologinė disfunkcija (apimant ir smulkiuosius kvėpavimo takus) įrodyti esant ir skirtingiems astmos fenotipams, kaip an-

tai: naktį pasireiškiančiai astmai, fizinio krūvio sukeltai astmai, alerginei astmai. Neseniai atlikta apžvalga parodė, kad smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas gali būti ypač svarbus ir kitiems ligos fenotipams, pavyzdžiui, pacientams, sergantiems sunkia astma, turintiems didelę ligos „stažą“, senyvo amžiaus asmenims ir rūkantiesiems. Iškelta hipotezė, kad tik itin smulkios inhaliuojamųjų vaistų dalelės gali užtikrinti adekvatų vaisto pasiskirstymą visame bronchų medyje ir taip pagerinti ventiliacinę kvėpavimo funkciją, suteikiant ir papildomą klinikinę naudą – geresnę astmos simptomų kontrolę palyginti su vaistų formulėmis, kurios į kvėpavimo takus įkvepiamos stambesnių dalelių pavidalu.

REALAUS GYVENIMO TYRIMAS ITIN SMULKIŪ DALELIŲ BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO IR FORMOTEROLIO DERINIO (BDP/F) VEIKSMINGUMUI ĮVERTINTI

Išties geras astmos gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) ir ilgai veikiančiais β -2 agonistais (IVBA) veiksmingumas įrodytas tiek klinikiniais tyrimais, tiek klinikinėje praktikoje. Gydymas šių vaistų deriniu sumažina stacionarinio gydymo dažnumą ir mirštamumą nuo astmos.

Šiais metais publikuoti realaus gyvenimo perspektyviojo neintervencinio daugiacentrio (55 tyrimo centrai) stebėjimo tyrimo rezultatai. Tyrime ypatingas dėmesys skirtas suaugusiųjų, suskirstytų į pogrupius pa-

gal fenotipus dominuojant smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimui astmai gydyti itin smulkiais BDP/F dalelėmis (pvz.: atkreipiant dėmesį į rūkymo įpročius, ligos trukmę, oro spąstus). Šio tyrimo tikslas buvo gauti detalesnių duomenų apie vaisto toleravimą, veiksmingumą gydant astmos simptomus ir kontroliuojant ligos eigą, vertinant galimą papildomą BDP/F klinikinę naudą skiriant vaistą itin smulkių įkvepiamųjų dalelių pavidale. Tyrime pacientams buvo skiriama fiksuota BDP/F derinio dozė (100/6 μ g), įkvepiant po 1–2 inhaliacijas 2 kartus per dieną 12 savaitių. Vertintas maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF, angl. *peak expiratory flow*), forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV1, angl. *forced expiratory volume in one second*), forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC, angl. *forced vital capacity*), dieniniai astmos simptomai, astmos kontrolė ir astmos simptomų sunkumas (balais) bendroje populiacijoje ir skirtinguose pogrupiuose. Vertinimas atliktas trimis etapais – pradinio vizito metu, 4–8 ir 12-tą gydymo savaitę.

Į tyrimą įtraukta 213 pacientų, kurie sirgo astma ir turėjo indikacijų būti gydomi IGK/IVBA deriniais. Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo pasirinkti atsižvelgiant į vaistinio preparato charakteristikų santraukoje esančias indikacijas, kontraindikacijas, specialias atsargumo priemones. Tyrime galėjo dalyvauti tik iki tol BDP/F deriniu negydyti asmenys. Stebėtas apytiksliai vienodas tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį

(49,1 proc. moterys). Nerūkantys asmenys sudarė didžiąją dalį (53,1 proc.), buvę (23 proc.) ar esami rūkoriai (23,9 proc.) sudarė po ketvirtadalį bendro tiriamųjų skaičiaus. 53,2 proc. rūkančiųjų turėjo ne mažesnę kaip 20 metų rūkymo stažą. Apie 40 proc. tiriamųjų įvardijo ligos trukmę ilgesnę nei 10 metų. Daugiau nei 60 proc. tiriamųjų maksimali įkvėpimo srovė (angl. *peak inspiratory flow* – PIF) buvo mažesnė kaip 60 l/min.

Gauti tyrimo rezultatai svarbūs dviem aspektais:

Bendrosios populiacijos pacientų gydymas itin smulkiais BDP/F dalelėmis lėmė ženkliai geresnę astmos kontrolę (gerai kontroliuojamos astmos padaugėjo nuo 6,1 proc. iki 66,3 proc.; $p < 0,001$; ženkliai sumažėjo nekontroliuojamos astmos atvejų – 70,3 proc., palyginti su 10,0 proc.; $p < 0,001$), plaučių funkciją, simptomų sumažėjimą, mažesnę greito veikimo simptominių vaistų poreikį. Gydymas BDP/F deriniu taip pat buvo susijęs su retesniais astmos priepuoliais ir lengvesniais ligos simptomais.

Akivaizdūs teigiami gydymo BDP/F rezultatai stebėti ir *pacientų pogrupuose*, priskiriamuose ryškių pokyčių smulkiuosiuose kvėpavimo takuose fenotipui (rūkantiems, astma sergantiems >10 metų ir pacientams su oro spąstais, kai FVC <80 proc.). Pastebėtas astmos simptomų susilpnėjimas visuose pogrupuose, gydant BDP/F deriniu ir reikšmingai nepriklausantis nuo fenotipo yra tarsi įrodymas apie vaisto teigiamą poveikį sergančiųjų gyvenimo kokybei.

Norint užkirsti kelią astmos eigos sunkėjimui ilgainiui, gyvybiškai svarbu skirti kaip įmanoma efektyvesnę ir konkrečiam pacientui labiausiai tinkamą gydymą. Fiksuotų dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio (BDP/F, *Foster*®) 100/6 µg derinys dėl itin smulkių įkvepiamo vaisto dalelių pasižymi gera vaisto dalelių depozicija ir nuoseklesniu gydymu poveikiu visame bronchų medyje, klinikiniu aspektu – geresne astmos simptomų kontrole ir gyvenimo kokybe, lyginant su kitais IGK/IVBA deriniais, įkvepiamais per dideles vaistų daleles formuojančius inhaliatorius. Neseniai įrodytas ir itin smulkių dalelių BDP/F derinio, skiriamo tiek palaikomajam gydymui, tiek simptomams slopinti (MART metodika) efektyvumas nutolinant pirmą sunkų astmos paūmėjimą sergant nekontroliuojama astma. Nustatyta, kad skiriant BDP/F MART metodika taip

pat ženkliai sumažėjo ir bendras metinis sunkių astmos paūmėjimų dažnis, suretėjo sisteminių gliukokortikoidų bei stacionarinio gydymo, skubios pagalbos poreikio atvejų.

RŪKYMAS IR ASTMA

Yra žinoma, kad cigarečių dūmai sukelia periferinių kvėpavimo takų anomalijas, astma sergantiems ir rūkantiems asmenims sparčiau blogėja plaučių funkcija, dažnesni ligos paūmėjimai, didesnė nekontroliuojamos astmos tikimybė net tada, kai gydoma pagal rekomendacijas, didesnis stacionarinio gydymo poreikis. Kokie konkretūs patofiziologiniai mechanizmai atsakingi už sutrikusį atsaką į skiriamą gydymą astma sergantiems ir rūkantiems asmenims dar nėra aiškūs. Manoma, kad skiriamo gydymo efektyvumą ribojantis veiksnys yra nepakankamas inhaliuojamųjų vaistų kiekis periferiniuose smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Plačiai diskutuojama apie kelis mechanizmus, galinčius turėti įtakos rūkančių ir astma sergančių pacientų gydymui, – dėl rūkymo pakitę kvėpavimo takų uždegimo procesai, ypač smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, sutrikęs receptorių jautrumas IGK. Paskelbti duomenys, kad IGK veiksmingumas aktyviai rūkantiems asmenims statistiškai reikšmingai rečiau lemia plaučių funkcijos pagerėjimą, lyginant su nerūkančiais astma sergančiais pacientais (išvada suformuluota vertinant 3 savaitių trukmės gydymo inhaliuojamuoju flutikazonu duomenis). Sutrikęs rūkalių, sergančių astma, atsakas į gydymą IGK gali būti aiškinamas dominuojančiu neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu ar sutrikusia genų, atsakingų už steroidinių receptorių atsaką, veikla.

Realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos gydymo BDP/F atsakas buvo panašus tiek mažesnę (<20 pakmečių), tiek didesnę (≥20 pakmečių) rūkymo stažą turintiems rūkoriais. Nors pradinio vizito metu plaučių funkciją apibūdinantys rodikliai buvo kiek prastesni buvusiems rūkoriais, tačiau skirtas gydymas BDP/F deriniu buvo vienodai veiksmingas lyginant su kitų grupių tiriamaisiais. Nerūkiesiems asmenims stebėtas ženklus astmos simptomų kontrolės pagerėjimas (75,2 proc. palyginti su 58,0 proc. rūkalių ir 54,2 proc. rūkusių anksčiau); ~ 30 proc. dabar rūkančių ir anksčiau rūkusių asmenų gydymo BDP/F deriniu pabaigoje pasiekė dalinę astmos simptomų kontro-

lę. Po 12 gydymo savaičių, lyginant su pradiniu vizitu, pastebėtas reikšmingas plaučių funkcijos parametrų pagerėjimas ir rūkantiems asmenims (1 lentelė; $p < 0,01$ visiems kintamiesiems). Taip pat tyrime nustatyta, kad rūkantiems ir BDP/F deriniu gydomiems asmenims ženkliai pagerėja astmos simptomai, kaip antai kosulys, spaudimas krūtinėje, švokštimas ir dusulys (pav.). Kosulys, vertinant balais, sumažėjo nuo 1,6 gydymo pradžioje iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę, krūtinės spaudimas – nuo 1,8 iki 0,6, švokštimas – nuo 1,4 iki 0,3, dusulys – nuo 1,3 iki 0,2 balo ($p < 0,01$ visiems palyginimams).

Taigi realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos kontrolė, ženklus simptomų pagerėjimas stebėtas tiek rūkantiems, tiek nerūkantiems pacientams. Kadangi į tyrimą įtraukti pacientai iki tol buvo gydyti vaistais, inhaliuojamais per dideles daleles formuojančius inhaliatorius, galima galvoti, kad gydymas itin smulkiais vaistų dalelėmis tikslingai veikia ir smulkiuosius kvėpavimo takus, taip padidindamas vaisto veiksmingumą ir rūkantiems astma sergantiems, kuriems gydymas didelėmis vaistų dalelėmis buvo mažiau veiksmingas.

Neseniai paskelbti ir dar vieno stebėjimo tyrimo rezultatai. Vertintas gydymo veiksmingumas skiriant inhaliuojamuosius vaistus smulkias daleles suformuojančiais inhaliatoriais, lyginant su didelių dalelių įkvepiamųjų vaistų formomis, atskirai vertinant klinikinius rezultatus ir rūkančių astma sergančiųjų pogrupyje. Pirmoji vertinamoji baigtis buvo rūkančių ir astma sergančių asmenų smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikusios funkcijos įvertinimas, taip pat papildomai vertinant klinikinį efektą pakeitus standartinį astmos gydymą į vaistus, kurie įkvepiami per itin smulkias vaisto daleles formuojančius inhaliatorius. Vaistų keitimai atlikti paskiriant adekvačias iki tol vartotiems vaistams dozes (pacientams, kurie iki prasidedant tyrimui įkvėpdavo didelio dydžio IGK daleles, gydymas buvo keičiamas į itin smulkių dalelių beklometazono dipropionatą, o vartojusiems IGK/IVBA derinį – į itin smulkių dalelių BDP/F). Pirminė vertinamoji baigtis buvo išskiriamo azoto (dN2) matavimas iškvepiamame ore pradinio vizito metu ir gydymo eigoje. Reikšmingai didesnis dN2 buvo randamas rūkantiems, palyginti su nerūkančiais asmenimis, nurodant sutrikusią ventilaciją smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. 3 mėnesių trukmės astmos

1 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaičių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal rūkymo įpročius)

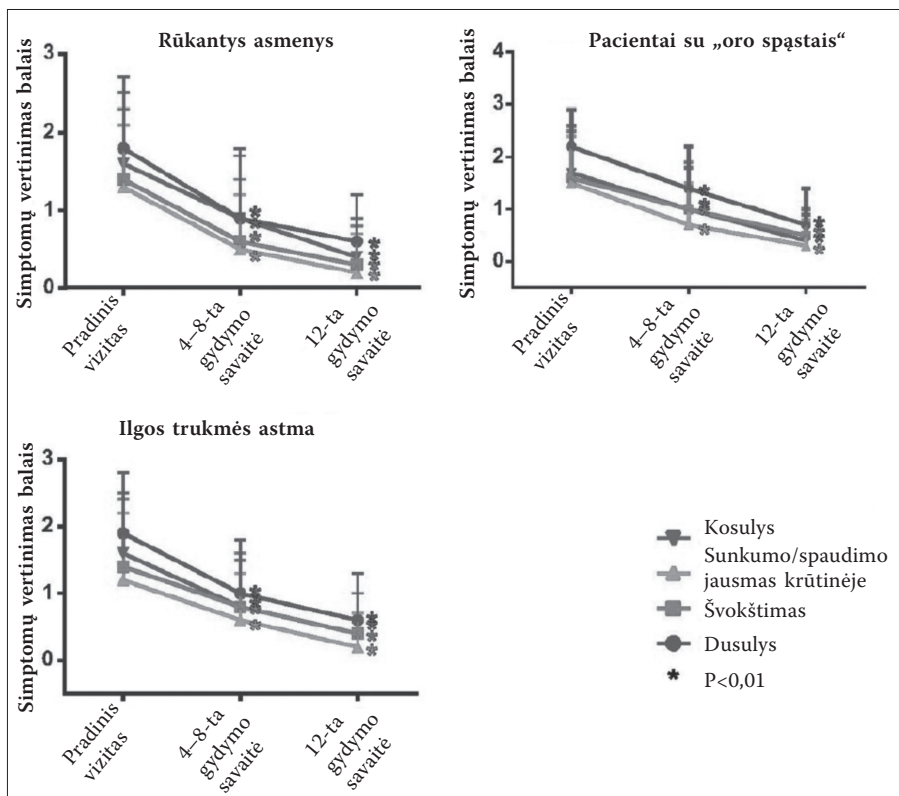
1. Demografiniai duomenys	Rūkantys (n = 50)		Buvę rūkoriai [n=48]		Nerūkę (n = 111)	
Amžiaus vidurkis, metai ± SN	44,3 ± 12,8		54,9 ± 14,4		49,2 ± 17,8	
Moterys/vyrai, proc.	48/52		40/60		57/43	
Rūkoriai (≥20 pakmečių), proc.	53,2		-		-	
2. Rezultatai	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*
Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų ^a						
Gerai kontroliuojama	10,0	58,0	4,3	54,2	4,5	75,2
Iš dalies kontroliuojama	18,0	32,0	17,0	33,3	29,7	16,5
Nekontroliuojama	72,0	10,0	78,7	12,5	65,8	8,3
Simptomų sustiprėjimas dienos metu/sav.; vidurkis ± SN	2,1 ± 3,3	0,1 ± 0,5	1,5 ± 1,9	0,2 ± 0,5	1,7 ± 2,7	0,2 ± 1,0
Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN	1,3 ± 2,0	0,1 ± 0,3	1,5 ± 2,1	0,1 ± 0,3	1,1 ± 1,5	0,1 ± 0,5
Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN	1,5 ± 0,7	0,4 ± 0,4	1,7 ± 0,7	0,4 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,3 ± 0,4
Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc.	18,2	2,4	15,4	0,0	13,3	1,2
Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav., proc.	67,7	7,9	70,3	27,5	71,9	10,8
Dieniniai simptomai >2 k./sav., proc.	77,8	13,5	77,8	7,9	75,0	11,4
Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc.	73,7	23,8	75,0	16,7	76,9	7,1
Naktiniai simptomai, proc.	61,1	2,4	66,7	2,5	66,7	4,8
Pacientai, kurių FEV1 <80 proc. b. d.	81,3	37,1	92,1	36,1	85,5	15,5
FEV1, l (proc. b. d. ± SN)	2,5 ± 1,0 (80,5 ± 35,8)	3,4 ± 2,2 (107,7 ± 79,1)	2,2 ± 1,0 (73,6 ± 29,1)	2,9 ± 1,0 (96,4 ± 38,4)	2,7 ± 2,1 (92,1 ± 72,5)	3,1 ± 1,6 (103,1 ± 54,8)
PEF, l/min. (± SN)	323 ± 126	393 ± 135	287 ± 124	357 ± 138	321 ± 133	376 ± 130
FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN)	3,3 ± 1,3 (89,0 ± 39,2)	3,9 ± 1,3 (104,6 ± 40,96)	3,0 ± 1,1 (80,6 ± 28,2)	3,5 ± 1,0 (94,3 ± 22,6)	3,4 ± 1,5 (91,5 ± 34,8)	3,9 ± 1,9

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; PEF - maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtiniojo dydžio; * Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p<0.01 lyginant su pradiniu vizitu (porinis Studento t kriterijus).

gydymas smulkias įkvėpiamo vaisto daleles formuojančiu inhaliatoriumi ženkliai sumažino dN2 ir kvėpavimo takų pasipriešinimą (rezistentiškumą) astma sergantiems rūkaliams.

IGK/IVBA DERINIO VEIKSMINGUMAS SKIRTINGOS ASTMOS TRUKMĖS ATVEJ AIS

Labai svarbu užkirsti kelią astmos paūmėjimams bei užtikrinti veiksmingą ilgus trukmės astmos gydymą ilgai. Tik keliuose klinikiniuose tyrimuose vertintas galimas ryšys tarp astmos nustatymo trukmės ir skiriamo gydymo efektyvumo, pateikiant išvadas, kad ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimą atspindintys rodikliai gerokai didesni trumpiau sergantiems astma asmenims. Patofiziologiniai mechanizmai, galintys lemti tokį skirtingą gydymo atsaką, vis dar nėra iki galo žinomi; spėjama, kad jie yra susiję su nuolat vykstančiu nekontroliuojamu uždegimu ir kvėpavimo takų remodeliacija. Į minėto realaus gyvenimo tyrimo tiriamųjų kohortą įtraukti skirtingą laiko tarpą astma sergantys asmenys. Pacientai su ilgesniu astmos „stažu“ (>10 metų)



Pav. Astmos simptomų sunkumo vertinimas balais, esant skirtingiems ligos fenotipams. Simptomai vertinti 4 balų skalėje, kur 0 – nėra simptomų, o 3 – sunkūs, labai ryškūs simptomai. Rezultatai pateikiami kaip simptomų įvertinimo balais vidurkis ± standartinis nuokrypis vartojant BDP/F derinį skirtingais laiko etapais, lyginant su vertinimu pradinio vizito metu

2 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaičių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal ligos trukmę)

1. Demografiniai duomenys	Trumpa astmos trukmė (≤10 metų) (n = 128)	Ilga astmos trukmė (>10 metų) (n = 83)		
Amžiaus vidurkis, metai ± SN	44,8 ± 16,0	54,7 ± 15,0		
Moterys/vyrai, proc.	47/53	58/42		
Naujai nustatyta liga per 1–5 metus/per 5–10 metų /per >10 metų, proc.	25/45/30/-	-/-/100		
Rūkantys/buvę rūkoriai/nerūkę, proc.	26/20/54	21/28/51		
2. Rezultatai	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*	Pradinis vizitas	Po 12 savaičių*
Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų				
Gerai kontroliuojama	6,3	72,7	4,8	55,6
Iš dalies kontroliuojama	25,2	21,1	20,5	28,4
Nekontroliuojama	68,5	6,3	74,7	16,0
Simptomų sustiprėjimas dieną/sav.; vidurkis ± SN	1,5 ± 2,2	0,1 ± 0,5	2,2 ± 3,3	0,3 ± 1,1
Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN	1,0 ± 1,5	0,1 ± 0,3	1,6 ± 2,2	0,1 ± 0,5
Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN	1,6 ± 0,7	0,3 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,4 ± 0,4
Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc.	16,0	1,9	14,3	0,0
Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav.; proc.	63,8	9,2	80,4	22,1
Dieniniai simptomai >2 k./sav.; proc.	73,5	10,2	81,5	11,8
Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc.	75,0	10,3	76,2	18,1
Naktiniai simptomai; proc.	64,2	3,2	66,1	4,1
Pacientai, kurių FEV1 <80 proc. b. d.	88,1	21,3	83,9	31,7
FEV1, l (proc. b. d. ± SN)	2,9 ± 1,9 (90,3 ± 67,1)	3,4 ± 1,9 (106,7 ± 63,7)	2,1 ± 1,0 (70,6 ± 69,3)	2,6 ± 1,1 (88,7 ± 81,3)
PEF, l/min. (± SN)	327 ± 117	396 ± 121	294 ± 145	344 ± 146
FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN)	3,6 ± 1,4 (93,8 ± 35,6)	4,2 ± 1,7 (107,8 ± 42,1)	2,8 ± 1,2 (81,2 ± 31,5)	3,3 ± 1,2 (95,1 ± 35,4)

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuoatas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuoata gyvybinė plaučių talpa; PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtiniojo dydžio; * – Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu (porinis Studento t kriterijus).

įprastai turi prastesnę plaučių funkciją, stebimos didesnio simptomams malšinti skirtų vaistų suvartojimo bei dažnesnių dieninių astmos simptomų tendencijos. Realus gyvenimo tyrime nustatyta, kad skiriant BDP/F visi minėti klinikiniai rodikliai (ventiliacinė plaučių funkcija, suvartojamų simptominių vaistų ir dieninių astmos simptomų kiekis) pagerėjo tiek trumpiau, tiek ilgiau sergantiesiems astma. Abiejose minėtose grupėse stebėtas astmos simptomų kontrolės pagerėjimas atitinkamai 72,7 ir 55,6 proc. (p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu prieš paskiriant minėtą IGK/IVBA derinį). Gydant BDP/F deriniu net ir ilgai astma sergantiems tiriamiesiems stebėtas ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimas lyginant su pradiniu vizitu (2 lentelė, p <0,01 visiems kintamiesiems). Simptomų intensyvumą žymintys balai pakito taip: kosulio balas sumažėjo nuo 1,6 pradinio vizito metu iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę; krūtinės spaudimo pojūtis atitinkamai nuo 1,9 iki 0,6 balo; švokštimas – nuo 1,4 iki 0,4 balų; dusulys – nuo 1,2 iki 0,2 b. (p <0,01 visiems palyginimams) (pav.). Nustatyta,

kad po skirto gydymo itin smulkių dalelių BDP/F deriniu daugiau kaip pusei ilgai astma sergančių tiriamųjų astmos simptomai tapo kontroliuojami vos per 12 savaičių gydymo BDP/F, palyginti su mažiau nei 5 proc. pradinio vizito metu.

ASTMA IR „ORO SPĄSTAI“

Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo ir remodeliacijos pokyčiai gali lemti kliniškai reikšmingą pastarųjų susiaurėjimą ar net užsidarymą, o tai sukelia oro spąstus periferiniuose kvėpavimo takuose. Siekiant įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą realaus gyvenimo sąlygomis naudotas FVC rodiklis. Pacientai, turintys oro spąstus (tyrime tai įvardyta kaip FVC <80 proc. b. d.), paprastai pasiekia blogesnę astmos kontrolę. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas itin smulkiomis BDP/F dalelėmis mažina oro spąstus: gydant BDP/F deriniu FVC vertė susinormalizavo 83 proc. atvejų. Tyrimo duomenimis, su smulkiais kvėpavimo takais susiję ligos komponentai (pvz.: naktiniai simptomai, oro spąstai) gydant BDP/F

per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių kliniškai reikšmingai pagerėjo. Nustatytas ir kliniškai reikšmingas astmos simptomų intensyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu vizitu (p <0,01 visiems palyginimams) (pav.). Po skirto gydymo BDP/F procentinė dalis pacientų, turinčių oro spąstus ir nekontroliuojamą astmą, sumažėjo nuo 83 iki 14 proc. Tai gali būti susiję su geresne vaisto dalelių depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose, efektyvesniu uždegimo gydymu net ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

APIBENDRINIMAS

Pacientams, sergantiems astma, pagrindiniai gydymo tikslai yra kontroliuoti ligos simptomus, užkirsti kelią paūmėjimams, išlaikyti plaučių funkciją, neribojant pacientui gyventi normalų aktyvų gyvenimą. Ilgus metus astmos gydymo rekomendacijos rėmėsi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatais, tačiau pastaruoju metu vis labiau telkiamas dėmesys į realaus gyvenimo tyrimus, kadangi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų duomenys paprastai gaunami iš specialiai atrinktų „vienodų“ pacientų populiacijos ir neatsižvelgiama į atskirų pogrupių ypatumus, pvz., rūkančiuosius, vyresnio amžiaus pacientus, pacientus, sergančius įvairiomis gretutinėmis ligomis.

Neabejojama, kad persistuojantis uždegimo procesas sergantiesiems astma paliečia tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Labiausiai nutolusius smulkiuosius kvėpavimo takus pavyksta gydyti tik skiriant vaistus, galinčius dėl savo itin smulkių dalelių formos juos pasiekti. Atliktas realaus gyvenimo stebimasis tyrimas parodė, kad BDP/F derinys ir inhaliatoriaus formuojamos itin smulkios veikliųjų medžiagų dalelės labai pagerina astmos kontrolę, palengvina astmos simptomus tiek bendroje populiacijoje, tiek konkrečiuose pacientų pogrupiuose (vyresniems pacientams, turintiems „oro spąstus“, rūkantiems, ilgus metus sergantiems astma).

LITERATŪRA

1. Marth K, Spinola M, Kisiel J et al. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(3): 200–210.
2. Contoli M, Bellini F, Morandi L et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 2016; DOI: 10.1183/13993003.01708-2015. Internetinė prieiga <http://erj.ersjournals.com/content/early/2016/02/11/13993003.01708-2015>.