

Salmeterolio ir flutikazono derinio efektyvumas gydant astmą

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė

Reikšminiai žodžiai: astma, astmos kontrolė, salmeterolis ir flutikazonas, *Saf lutin*.

Santrauka. Astma yra plačiai paplitusi lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuri tinkamai nekontroliuojama blogina paciento gyvenimo kokybę ir didina išlaidas, skirtas sveikatos paslaugoms. Astmos gydymo tikslai yra gera simptomų kontrolė, normalus kasdienis paciento aktyvumas, maža paūmėjimų rizika ir normali plaučių funkcija. Norint juos įgyvendinti, reikia laiku diagnozuoti ligą, parinkti tinkamą gydymą, inhaliatorių, suteikti pacientui informacijos, mokyti jį taisyklingos vaisto įkvėpimo technikos.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuria įvairiose šalyse serga 1–18 proc. gyventojų [1]. Apskaičiuota, kad pasaulyje ši liga pasireiškia 300 mln. žmonių [2]. Daugelyje šalių astmos paplitimas nuolat didėja, ypač vaikų grupėje [2]. Astma pasireiškia švokštimu, dusuliu, veržimo krūtinėje pojūčiu, kosuliu. Simptomų dažnumas ir intensyvumas dažnai priklauso nuo provokuojančių veiksnių: fizinio aktyvumo, sąlyčio su alergenu ar kitu dirgikliu, oro sąlygų pokyčių, virusinės kvėpavimo takų infekcijos [1]. Simptomai gali išnykti savaime ar vartojant vaistus, tačiau net ir nesant klinikinių astmos požymių, padidėjęs kvėpavimo takų reaktyvumas į tiesioginį ar netiesioginį dirgiklį ir lėtinis uždegimas kvėpavimo takuose išlieka nuolat [1]. Astmos diagnozė pagrindžiama remiantis klinikiniais simptomais, detaliam anamneze ir kvėpavimo funkcijos tyrimų duomenimis [1].

Astma blogina paciento gyvenimo kokybę bei didina valstybės išlaidas, skirtas sveikatos paslaugoms: riboja pacientų kasdienį aktyvumą, yra viena pagrindinių pamokų ir darbo praleidimo priežasčių, astmos gydymui ekonomiškai

stipriose valstybėse išleidžiama 1–2 proc. visų sveikatos paslaugoms skirtų lėšų [2]. Išlaidos blogai kontroliuojamos astmos gydymui dar didesnės [2]. Dėl šių priežasčių labai svarbu anksti diagnozuoti ligą, parinkti optimalų gydymą ir siekti geros astmos kontrolės.

Straipsnyje aptariami veiksniai, lemiantys efektyvų astmos gydymą, salmeterolio ir flutikazono derinio efektyvumas.

KAS LEMIA EFEKTYVŲ ASTMOS GYDYMĄ

Astmos kontrolės vertinimas apima simptomų pasireiškimo sunkumą ir dažnumą bei blogos astmos prognozės rizikos veiksnių nustatymą (lentelė). Tam, kad astma būtų tinkamai kontroliuojama, reikia skirti tinkamą gydymą, kuris parenkamas atsižvelgiant į simptomų dažnumą ir intensyvumą [1]. Labai svarbu mokyti pacientą. Veiksmingiausias būdas tai padaryti – paciento ir gydytojo bendravimą grįsti partnerystės principu [1]. Pirmiausia gydytojas turi suteikti informacijos apie ligą: jos priežastis, provokuojančius veiksniai, išsivystymą, simptomus, gydymo me-

todus ir prognozę [1]. Informacija turi būti pateikiama taip, kad pacientas ją suprastų; rekomenduojama duoti rašytinių šaltinių, nuorodų internete [1]. Pacientui reikia išaiškinti, kodėl būtina griežtai laikytis skirto gydymo, kaip veikia jo vartojami vaistai, kodėl dera reguliariai lankytis gydymo įstaigoje. Tyrimai rodo, kad apie 50 proc. vaikų ir suaugusiųjų, sergančių astma, nevartoja vaistų taip, kaip yra nurodyta [3]. Svarbu paraginti pacientą pačiam stebėti ir dokumentuoti astmos simptomus, provokuojančius veiksniai, ligos paūmėjimus, vartojamus vaistus, astmos kontrolės laipsnį. Tyrimai rodo, kad tai nuo 1/3 iki 2/3 sumažina hospitalizavimo dėl astmos paūmėjimų, apsilankymų skubios pagalbos skyriuje, neplanuotų vizitų pas gydytoją, praleistų darbo ir mokymosi dienų bei naktinių prabudimų skaičių [1].

PROBLEMOS, KYLANČIOS PARENKANT MEDIKAMENTINĮ ASTMOS GYDYMĄ

Pagrindiniai astmos gydymo tikslai – pasiekti ir išlaikyti simptomų kontrolę, užkirsti kelią paūmėjimams, išlaikyti

Lentelė. Suaugusiųjų, paauglių ir 6–11 m. vaikų astmos kontrolės įvertinimas pagal *Global initiative of asthma* (GINA) [1]

A. Astmos simptomų kontrolė		Astmos kontrolės laipsnis		
Ar per paskutines 4 savaites:		Gerai kontroliuojama – visi atsakymai neigiami	Iš dalies kontroliuojama – 1 ar 2 atsakymai teigiami	Nekontroliuojama – 3 ar 4 atsakymai teigiami
• Pasireiškė astmos simptomai dieną daugiau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne			
• Pabudote naktį dėl astmos simptomų?	Taip Ne			
• Naudojote vaistų simptomams palengvinti dažniau nei 2 kartus per savaitę?	Taip Ne			
• Ribojote kasdienį aktyvumą dėl astmos?	Taip Ne			
B. Blogos astmos prognozės rizikos veiksniai				
Įvertinti rizikos veiksnius reguliariai, ypač tiems pacientams, kuriems būdingi dažni paūmėjimai.				
Įvertinti FEV1 gydymo pradžioje, praėjus 3–6 mėn. po gydymo pradėjimo, vėliau – periodiškai.				
<i>Modifikuojami nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>				Esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, didėja astmos paūmėjimo rizika, net jei simptomai yra gerai kontroliuojami
• Nekontroliuojami astmos simptomai				
• Dažnas trumpai veikiančių veikimo beta 2 agonistų vartojimas				
• Neadekvatus inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas (netinkama įkvėpimo technika, nereguliarus vaisto vartojimas, gydytojo neskirtų vaistų vartojimas)				
• Mažas FEV ₁ , ypač <60 proc.				
• Psichologinės ir socioekonominės problemos				
• Rūkymas, kontaktas su astmą provokuojančiais alergenais				
• Kitos ligos: nutukimas, rinosinusitas, maisto alergija				
• Skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija				
• Nėštumas				
<i>Kiti svarbūs nepriklausomi astmos paūmėjimo rizikos veiksniai:</i>				
• Intubacija ar gydymas nuo astmos intensyviosios terapijos skyriuje				
• Daugiau nei vienas astmos paūmėjimas per paskutinius 12 mėn.				
<i>Nuolatinio plaučių funkcijos sutrikimo rizikos veiksniai:</i>				
• Nepakankamas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais				
• Rūkymas, kontaktas su kenksmingais chemikalais				
• Mažas pradinis FEV ₁ , nuolatinė skreplių hipersekrecija, skrepliuose ir kraujyje nustatyta eozinofilija				
<i>Vaistų nepageidaujamo poveikio rizikos veiksniai:</i>				
<i>Sistemiškai veikiančių:</i> dažnas geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas, ilgalaikis didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, P450 inhibitorių vartojimas.				
<i>Vietiška veikiančių:</i> didelių dozių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų vartojimas, netaisyklinga vaisto įkvėpimo technika.				

plaučių funkciją kiek įmanoma artimesnę normaliai, o esant normaliai, neleisti blogėti, kartu minimalizuojant galimus gydymo nepageidaujamus reiškinius. Inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGK) yra astmos gydymo pagrindas, tačiau dažnai neapsieinama ir be bronchus plečiančių vaistų (pvz.: trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA), ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA)). Lengvos eigos astmos atveju pakanka mažų IGK dozių, tikėtina, sukeliančių retesnius ir (ar) lengvesnius nepageidaujamus reiškinius. Tačiau ne retam vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma sergančiam pacientui, norint kontroliuoti astmos simptomus, reikalingos didelės IGK dozės, keliančios nerimą dėl galimo sisteminio nepageidaujamo poveikio. Tobulinant astmos gydymą, sukurta sinergiškai veikiančių IGK ir IVBA vaistų derinių (atskiruose ar viename inhaliatoriuje). Jais gydant, kai pridodamas bronchus plečiantis vaistas, gerą gydomąjį efektą galima pasiekti mažesne IGK doze. Kalbant apie vis labiau vertinamą individualizuotą gydymą, atrodytų, kad patogiau būtų

turėti atskirus inhaliatorius su skirtingų farmakologinių klasių vaistais ir kiekvieną jų dozuoti individualiai. Tai, gi, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma reikėtų turėti mažiausiai tris inhaliatorius: su IGK, ilgai veikiančiu bronchus plečiančiu vaistu ir greitai veikiančiu bronchus plečiančiu vaistu. Deja, toks vaistų vartojimo režimas yra sudėtingas (o tai pripažinta astmos gydymo problema) [1] ir gali būti sėkmingo ilgalaikio astmos gydymo kliūtis ar nuolat juntamų astmos simptomų ir paūmėjimų priežastis. Kita opi nesėkmingo astmos gydymo priežastis – pacientų savigyda, kai nepagrįstai nutraukiamas gydymas IGK vos pajutus, kad astmos simptomai palengvėjo. Gerai astmos kontrolei koją kiša ir perdėtas pasitikėjimas trumpai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais, kurie neretam ligoniui tampa vienintele astmos simptomus malšinančia priemone. To pasekmė – negydomas nuolatinis kvėpavimo takų uždegimas, esminis astmos patogenezės veiksnys, padarantis ilgalaikės žalos apatiniams kvėpavimo takams ir didinantis riziką

patirti gyvybei grėsmingą astmos paūmėjimą. Suderinus IGK ir IVBA viename inhaliatoriuje, gydymasis labai supaprastėja, todėl geriau laikomasi vaistų vartojimo režimo, kas galiausiai lemia geresnę ligos kontrolę [1]. Vienas tokių inhaliatorių astmai gydyti yra salmeterolio ir flutikazono derinys.

SALMETEROLIO IR FLUTIKAZONO (SAFLUTIN) FARMAKODINAMIKA IR FARMAKOKINETIKA

Salmeterolis priklauso ilgai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių grupei, o flutikazonas – inhaliuojamųjų gliukokortikoidų grupei [3]. Salmeterolio ir flutikazono derinys skiriamas reguliariam astmos gydymui, kai reikia kartu vartoti ilgai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų. Šis vaistas tinka pacientams, kuriems inhaliuojamieji gliukokortikoidai ir inhaliuojamieji trumpai veikiančios beta 2 adrenoreceptorių blokatoriai, vartojami pagal poreikį, nepakankamai veiksmingi [3].

Salmeterolio ir flutikazono veikimo mechanizmas yra skirtingas. Salmeterolis yra selektyvaus poveikio ilgai veikiantis beta 2 adrenoreceptorių blokatorius, turintis ilgą šoninę grandinę, kuria jungiasi prie išorinės receptoriaus dalies [3]. Salmeterolis bronchus išplečia ilgesniam laikui (mažiausiai 12 val.) nei įprastinės trumpai veikiančių beta 2 adrenoreceptorių blokatorių dozės [3]. Įkvėptas flutikazonas pasižymi uždegimą kvėpavimo takuose slopinančiu poveikiu, dėl to mažėja astmos simptomai, retėja paūmėjimai ir nebūna nepageidaujamų reiškinių, būdingų sisteminiams gliukokortikoidams [3].

Salmeterolis veikia plaučiuose vietiskai, jo koncentracija plazmoje per mažą sisteminiam poveikiui sukelti.

Įkvėpto flutikazono absoliutus biologinis prieinamumas priklausimai nuo įkvėpimui naudojamo prietaiso yra maždaug 5–11 proc. nominalios dozės. Nustatyta, kad astma sergantiems pacientams šis procentas dar mažesnis. Absorbicija į sisteminę kraujotaką vyksta per plaučius iš pradžių greitai, po to – lėtai [3]. Likusi įkvėptos dozės dalis gali būti nuryta, bet jos įtaka sisteminiam poveikiui kilti yra minimali dėl mažo tirpumo vandenyje ir metabolizmo prieš patenkant į sisteminę kraujotaką – pro burną patekusio flutikazono biologinis prieinamumas yra mažesnis nei 1 proc. [3]. Prie plazmos baltymų prisijungia 91 proc. flutikazono dozės. Flutikazonas labai greitai pašalinamas iš sisteminės kraujotakos, daugiausia dėl to, kad citochromo P450 fermentas CYP3A4 paverčia jį neaktyviu karboksirūgšties metabolitu [3]. Kiti metabolitai yra šalinami su išmatomis. Tik 5 proc. flutikazono dozės, daugiausia metabolitų pavidalu, šalinama su šlapimu.

SALMETEROLIO IR FLUTIKAZONO EFEKTYVUMAS GYDANT ASTMĄ

Remiantis *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma* (GINA) 2015, astmos gydymo tikslai yra šie: pasiekti gerą simptomų kontrolę, minimalizuoti paūmėjimo riziką, stabilizuoti plaučių funkciją ir išvengti nepageidauja-

mų reiškinių [1]. Astmos simptomų kontrolės įvertinimas pateiktas lentelėje. Kai astma yra nekontroliuojama, jos simptomai vargina dažnai, dėl jų pabundama naktį ≥ 1 kartą per savaitę, rekomenduojama skirti inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ir ilgai veikiančio beta 2 adrenoreceptorių blokatoriaus derinį [1].

Klinikinio atsiktinių imčių placebo kontroliuojamo daugiacentrio tyrimo duomenimis, salmeterolio ir flutikazono derinys statistiškai reikšmingai labiau nei salmeterolis sumažino kosulį, eozinofilų kiekį ir eozinofilų išskiriamą katijoninio baltymo koncentraciją skrepliuose, pagerino plaučių funkciją pacientams, sergantiems astma, kuriuos pagrindinis simptomas – kosulys [4]. Nutraukus gydymą salmeterolio ir flutikazono deriniu, pastebėtas smarkus būklės pablogėjimas: pacientams atsinaujino kosulys, plaučių funkcijos rodikliai ir eozinofilinio uždegimo intensyvumas kvėpavimo takuose grįžo į pradinį lygmenį [4]. Palyginti su monoterapija flutikazonu, šis vaistas efektyviau sumažina astmos paūmėjimo riziką, inhaliuojamojo greitai veikiančio beta 2 agonisto poreikį ir suvartojamųjų sisteminių gliukokortikoidų kiekį [5]. Skyrus salmeterolio ir flutikazono derinį po astmos paūmėjimo arba esant dažnam trumpai veikiančio beta 2 agonisto poreikiui, labiau sumažėja pakartotinio astmos paūmėjimo rizika ir skubios pagalbos vaistų poreikis nei vartojant flutikazoną [5].

APIBENDRINIMAS

Astma yra dažna lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Jos diagnozė pagrindžiama remiantis klinikiniais simptomais, detalio anamneze ir kvėpavimo funkcijos tyrimų duomenimis. Netinkamai gydoma astma verčia pacientus riboti savo kasdienį aktyvumą, dažnai neatvykti į darbą ar mokyklą. Astma, ypač nekontroliuojama, didina išlaidas, skirtas sveikatos priežiūrai.

Kad astma būtų gydoma efektyviai, svarbu paciento mokymas, tinkamas inhaliatoriaus parinkimas ir taisyklinė įkvėpimo technika. Pagal gruodžio 7-ąją įsigaliojusį 2015 metų kompen-

suojamųjų vaistinių preparatų kainyną į vaistų *Salmeterolum et Fluticasonum* grupę buvo įrašyti mažiau kainuojantys generiniai vaistiniai preparatai *Saflutin*, kurie leidžia sumažinti kompensuojamųjų vaistų priemoką. *Saflutin* inhaliatoriuje esantis salmeterolio ir flutikazono derinys skiriamas reguliariam astmos gydymui, kai reikia kartu vartoti IVBA ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų. Salmeterolis yra selektyvus ilgai veikiantis beta 2 adrenoreceptorių blokatorius, bronchų išplečiantis mažiausiai 12 val., o flutikazonas mažina uždegimą plaučiuose. Šis vaistų derinys veikia tik vietiskai, į kraujotaką patenka labai nedidelis jų kiekis, todėl jie nesukelia sisteminio nepageidaujamo poveikio.

SALMETEROL AND FLUTICASON COMBINATION OF EFFICACY IN THE TREATMENT OF ASTHMA

RŪTA NUTAUTIENĖ
REPUBLICAN HOSPITAL OF KAUNAS

Keyword: asthma, asthma control, salmeterol and fluticasone, Saflutin.

Summary. Asthma is common chronic inflammatory airway disease. Uncontrolled asthma impairs patient's quality of life and increases costs for health services. The aim of asthma treatment is well controlled asthma, normal patient's daily activity, reduced exacerbation risk and normal lung function. In order to achieve these goals it is necessary to diagnose disease early, to choose proper treatment and inhalator and to provide information and inhalation skills for patients.

LITERATŪRA

1. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų registracija. Paieška vaistų registre. Saflutin. Available from URL: <http://www.vvkt.lt/Vaistu-registracija>.
4. Tagaya E, Kondo M, Kirishi S, Kawagoe M, Kubota N, Tamaoki J. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma. *J Asthma*. 2015;52(5):512–8.
5. Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Health-care utilization and costs with fluticasone propionate and fluticasone propionate/salmeterol in asthma patients at risk for exacerbations. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):54–62.