

Smulkiųjų kvėpavimo takų gydymas sergant astma

Sergant astma, pažeidžiami tiek centriniai, tiek periferiniai kvėpavimo takai. Vis daugėja duomenų apie smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarbą astmos simptomams, ligos gydymui, dažnėja svarstymai išskirti atskirą – smulkiųjų kvėpavimo takų – astmos fenotipą. Atliktų tyrimų duomenimis, kad astmos gydymas būtų veiksmingas, labai svarbu, jog inhaliuojamasis vaistas patektų į smulkiuosius kvėpavimo takus, deja, ne kiekvienas juos pasiekia. Naujausias farmakologijos laimėjimas astmos gydymo srityje – inhaliatoriai, sukuriantys smulkių dalelių aerozolį, padedantį vaistui patekti net į smulkiuosius kvėpavimo takus. Natūraliai kyla klausimas, ar šis vaistų pranašumas turi realią naudą ligoniui: ar pagerina astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę? Atlikti tyrimai rodo, kad, gydant kvėpavimo takus smulkių aerozolio dalelių pavidalo vaistais, gydymo efektyvumas esti panašus arba didesnis, lyginant su stambias daleles formuojančiais inhaliatoriais, suvartojama mažesnė kasdienė inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozė, pagerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė (realaus gyvenimo sąlygomis vykdytų tyrimų duomenimis) [1]. Taigi, renkantis optimalų astmos gydymą, derėtų nepamiršti, kad „serga“ ne tik pagrindiniai, bet ir smulkieji kvėpavimo takai.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI IR ASTMA

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. 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 [6, 7], tačiau apie pastarųjų pažeidimo svarbą aktyviai diskutuoti pradėta tik visai neseniai, mat galimybės juos pasiekti ir ištirti buvo labai ribotos, nebuvo standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų. Pritaikius įvairias fiziologines technikas priemones, įvertinti periferinių kvėpavimo takų būklę sergant astma ir spręsti apie vaistų poveikį jiems pavyko tik pastarąjį dešimtmetį.

Smulkiaisiais įprasta vadinti kvėpavimo takus, kurie yra siauresni nei 2 mm skersmens. Dabar pripažįstama, kad būtent smulkieji kvėpavimo takai ir yra pagrindinė vieta, kur fiziologiškai ribojamas oro srautas sergant astma [8]. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija akivaizdi sergant sunkia astma [9, 10], daugėja jos įrodymų ir lengvesnės ligos eigos atvejais [11, 12]. Apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir fiziologinė disfunkcija (apimant ir smulkiuosius kvėpavimo takus) įrodyti esant ir skirtingiems astmos fenotipams, kaip

antai: naktį pasireiškiančiai astmai, fizinio krūvio sukeltai astmai, alerginei astmai.

Nepaisant pagerėjusios diagnostikos ir naujų farmakologinių prietaisų (inhaliatorių), skirtų astmai gydyti vaistais, ligos kontrolė vis dar nėra optimali, o blogiausia, kad per pastarąjį dešimtmetį ji nepagerėjo [2]. Bateman ir bendr. astmos kontrolės optimizavimo (angl. *The Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) tyrimo duomenimis [3], astma sergančius pacientus vienerius metus nuolat gydant inhaliuojamojo gliukokortikoido (IGK) flutikazono propionato (FP) ir ilgai veikiančio beta adrenoblokatoriaus (IVBA) salmeterolio (SAL) deriniu, visiškai astmos simptomus kontroliuoti pavyko tik 41 proc. jų, gerai astma kontroliuota 71 proc.; nepaisant to, 89 proc. tyrimo dalyvių, gydytų inhaliuojamaisiais vaistais, reikšmingos vaisto vartojimo režimo laikymosi (suvartojant ≥ 80 proc. paskirtų vaisto dozių) įtakos astmos kontrolei (kaip tyrimo vertinamajai baigčiai) nenustatyta [3]. Apsteriorine (angl. *post hoc*) analize buvo įvertinti formoterolio (FOR) ir gliukokortikoidų įtraukimo į gydymą (angl. *Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy*, FACET) tyrimo rezultatai [4, 5]. Nustatyta, kad 62 proc. pacientų, kasdien vienerius metus gydytų didelėmis IGK ir IVBA derinio dozėmis (budezonido (BUD) 800 μ g ir FOR 24 μ g), astma gerai kontroliuota tik paskutinius du stebėjimo mėnesius. Pastebėta, kad prasčiau kontroliuojama lengvesnės eigos astma ir gydoma mažomis IGK ir IVBA derinio dozėmis arba vien IGK. Šie duomenys rodo, kad dabartiniais metodais gydomas astmos kontrolė tebėra prasta nepriklausomai nuo ligos eigos sunkumo. Tai problema, kurią reikia spręsti nedelsiant. Be abejo, astmos kontrolei įtakos turi ir gretutinės ligos (pvz.: rinosinusitas, gastroezofaginio reflukso liga), aplinkos poveikis (pvz.: grybelis, namų dulkių erkės, žiedadulkės, cigarečių dūmai), nutukimas, psichologiniai sutrikimai, paskirto gydymo režimo nesilaikymas ir t.t.

VAISTAI, KURIŲ TAIKINYS – SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI

Patofiziologiškai įrodyta, kad, sergant astma, turi būti gydomi ir smulkieji kvėpavimo takai, tačiau vaistų kiekis, patenkantis į apatines plaučių sritis per daugumą dabar naudojamų inhaliatorių, yra nepakankamas [19, 20]. Įvairūs inhaliatoriai suformuoja skirtingo dydžio įkvėpiamas vaistų daleles (lentelė), dauguma – didelės. Iš sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI) vaistai į kvėpavimo takus patenka didesnių dalelių pavidalu nei iš suspausto oro dozuotų aerozolinių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose*, pMDI). Per pMDI išpurškiamo vaisto dale-

lės būna smulkesnės, kai inhaliatorius pripildytas hidrofluoroalkano (HFA) tirpalo, o ne suspensijos. Smulkiomis vaisto dalelėmis laikomos tokios, kurių skersmuo neviršija 2 μm. Dabar paprastai, naudojant daugelį inhaliatorių, plaučiuose geriausiai atveju nusėda 10–20 proc. įkvepiamų vaistų dalelių [21, 22], taigi keturi penktadaliai dozės tiesiog prarandami. Vaistas, patekęs ne į plaučius, o į virškinimo traktą, čia absorbuojamas ir gali sukelti ar sukelti nepageidaujamus reiškinius. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad vaistų san­kaupa plaučiuose naudojant skirtingus inhaliatorius smarkiai skiriasi [20, 23, 24, 25, 26, 27]. Svarbiausia inhaliatoriaus savybė, lemianti vaisto kaupimąsi plaučiuose ir sritinį vaisto pasiskirstymą (į centrinės ir apatines plaučių dalis), – formuojamų vaisto dalelių dydis [28].

Tobulėjant technologijoms, jau sukurti naujos kartos inhaliatoriai, kurie skleidžia mažesnes vaistų daleles lėtesniu greičiu: taip plaučiuose nusėda daugiau vaisto (30–50 proc. nuo įkvepiamos vaisto dozės), o svarbiausia – aerosolis prasiskverbia į periferines plaučių sritis. Usmani ir bendr. tyrimuose [29, 30] nustatyta, kad, gydant lengvos eigos astmą, nedidelės (1,5 μm) trumpai veikiančio beta 2 agonisto salbutamolio dalelės geriau kaupiasi plaučiuose nei stambesnės – 3 ir 6 μm (atitinkamai 56, 50, ir 46 proc. nuo įkvepiamos vaisto dozės). Tyrėjai pastebėjo, kad smulkesnės salbutamolio dalelės gerokai veiksmingiau prasiskverbia į periferinius kvėpavimo takus (penetracijos indeksai: 0,79 (1,5 μm), 0,60 (3 μm) ir 0,36 (6 μm)). Stambios (3 ir 6 μm dydžio) vaisto dalelės geriau plaučiuose kaupėsi, kai buvo įkvepiamos lėtai, palyginti su greitu įkvėpimu, o įkvepiant smulkias vaisto daleles įkvėpimo greitis kaupimuisi plaučiuose itakos turėjo mažiau. Svarbu ir tai, kad 1,5 μm dydžio salbutamolio dalelių mažiau nusėdo gerklėje, lyginant su 3 ir 6 μm dalelėmis (atitinkamai 15, 31 ir 43 proc.). Tyrimais įrodyta, kad lėtai įkvepiant BUD per inhaliatorių, kuris iš vaisto suformuoja smulkią miglą (vaisto dalelės ~ 2 μm) ir sudėtyje neturi propelento (angl. *Propellant-free soft mist inhaler*), padidėja vaisto san­kaupa plaučiuose (51,6 proc.), mažiau vaisto nusėda burnoje bei ryklėje (19,3

Lentelė. Dalelių dydis, suformuojamas įvairių vaistų inhaliatorių [1]

Inhaliatorius	Vaistas	MMAD (μm)
DPI	Flutikazono propionatas	5,4
DPI	Budezonidas	4,0
DPI	Mometazono furoatas	3,7
pMDI HFA suspensija	Flutikazono propionatas ir salmeterolis	2,7
pMDI HFA suspensija	Flutikazono propionatas	2,4
DPI	Beklometazono dipropionatas ir formoterolis	1,5
pMDI HFA tirpalas	Beklometazono dipropionatas ir formoterolis	1,5
pMDI HFA tirpalas	Flunizolidas	1,2
pMDI HFA tirpalas	Beklometazono dipropionatas	1,1
pMDI HFA tirpalas	Ciklezonidas	1,1

DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. dry powder inhaler); HFA – hidrofluoroalkanas; MMAD – dalelių vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. mass median aerodynamic diameter); pMDI – suspausto oro dozuo­tas aerosolinis inhaliatorius (angl. pressurized metered dose inhaler).

proc.), vaistas geriau prasiskverbia į periferines plaučių dalis (periferinės ir centrinės penetracijos (P/C) santykis – 1,34), palyginti su BUD, vartojamu per DPI (sankaupa plaučiuose – 28,5 proc., vaisto dalelių nusėdimas burnoje bei ryklėje – 49,3 proc., P/C santykis – 0,95) [31, 32]. Tyrimai, kuriais vertintas vaistų dalelių kaupimasis astma sergančių asmenų kvėpavimo takuose, rodo, kad beklometazono dipropionato (BDP) ir FOR derinį, išpurškiant aerosolio pavidalu (dalelės apie 1,5 μm dydžio) per HFA tirpalo pripildytą pMDI, maždaug trečdalis dozės nusėda periferinėse plaučių dalyse, o du trečdaliai – centrinėse [33]. Visai neseniai panašus BDP/FOR derinio P/C santykis nustatytas inhaliuojant jį per naujos kartos DPI inhaliatorių (smulkių dalelių dydis ~ 1,5 μm) [34]. Įdomus faktas, kad, kelių tyrimų duomenimis, stambių dalelių aerosoliams būdinga prasta skvarba į periferinius kvėpavimo takus [20, 29]. Vaistų kaupimosi astma sergančių pacientų kvėpavimo takuose tyrimų duomenimis, smulkių dalelių vaistų aerosoliai ne tik geriau kaupiasi plaučiuose, bet ir veiksmingiau prasiskverbia į periferines plaučių dalis – taip pasiekia ne tik stambiuosius, bet ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

SMULKIŲ IR STAMBIŲ DALELIŲ AEROZOLIŲ VEIKSMINGUMO PALYGINIMAS

Kelių tyrimų duomenimis, astmai gydyti vartojant vaistus per smulkių dalelių aerosolį formuojančius inhaliatorius pasireiškia ženklus gydomasis poveikis kvėpavimo takų funkcijai ir uždegimui

[35, 36, 37, 38, 39, 40]. Ar ši inhaliatoriaus savybė realiai naudinga ligoniui – ar pagerina astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę? Astma sergančių pacientų gydymas vien IGK bei IGK ir IVBA deriniu per smulkių ir stambių dalelių inhaliatorius analizuotas daugybe tyrimų vertinant pacientams aktualius klausimus: astmos kontrolę, simptomus ir gyvenimo kokybę balais [1]. Remiantis tyrimų apžvalgomis, padarytos šios išvados: vaistas, į kvėpavimo takus patekęs smulkių dalelių pavidalu, efektyvumu nenusileidžia arba pranoksta įkvepiamą stambių dalelių vaistą; vaistus vartojant per smulkių dalelių aerosolius formuojančius inhaliatorius sumažėja kasdienė IGK dozė; pagerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė; kai kurie tyrimai rodo, kad inhaliuojant vaistą smulkių dalelių pavidalu padidėja terapinis indeksas (svarbus rodiklis, vertinant galimą naudą ir tikėtiną nepageidaujamą poveikį) [1].

Išskirtinas išties didelės apimties Huchon ir bendr. [41] tyrimas. Tirti 645 vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantys pacientai, 6 mėn., gydyti BDP ir FOR deriniu (200 μg ir 12 μg du kartus per parą) smulkių dalelių pavidalu (apie 1,5 μm) per pMDI HFA inhaliatorių. Nustatyta, kad astmos kontrolė buvo daug geresnė, lyginant su stambių dalelių aerosoliu, išpurškiamu naudojant du skirtingus chlorofluorokarbono (CFC) pripildytus inhaliatorius: BDP (500 μg du kartus per parą) ir FOR (12 μg du kartus per parą).

Astmos gydymo tikslas – kontroliuoti simptomus ir pereiti į vis žemesnę gydymo pakopą, kad gydymas nebūtų pernelyg intensyvus, ypač vartojant

dideles IGK dozės [42]. Tyrimai rodo, kad IGK dozė gali būti sumažinta nepabloginant astmos kontrolės ir gydant stambių dalelių inhaliatoriumi [43, 44, 45, 46, 47], ir smulkių dalelių aerozoliu taikant tiek monoterapiją IGK, tiek IGK ir IVBA derinį [1]. Įrodyta, kad astmos kontrolė išlieka nepakitusi pakeitus astmos gydymą iš didelių derinio dozių stambių dalelių pavidalu į pakopa žemesnį gydymą BDP ir FOR vaistų deriniu išpurškiamą per smulkias vaistų daleles formuojantį inhaliatorių. Papi ir bendr. [48] atliko 6 mėnesių trukmės tyrimą, kuriame dalyvavo gerą astmos kontrolę pasiekę pacientai, kai jų astmos gydymas nebuvo keistas 2 mėnesius iki tyrimo pradžios. Tyrimo metu astmos gydymas buvo lengvinamas pakopa žemyn – koks gydymas skirtas, priklausė nuo grupės, į kurią tiriamieji papuolė: nuo didelės dozės FP/SAL derinio (1000/100 µg per parą) stambių dalelių DPI iki perpus mažesnės IGK (FP) dozės paliekant tą pačią SAL dozę (500/100 µg per parą) stambių dalelių per DPI arba perpus mažinant IGK ir skiriant BDP/FOR (400/24 µg per parą) per pMDI inhaliatorių, sukuriantį itin smulkių dalelių aerozolį. Pagal didžiausią ryte matuojamo iškvėpavimo oro srauto greitį gydymo veiksmingumas buvo panašus, perėjus prie pakopa žemesnio astmos gydymo BDP ir FOR deriniu per smulkių dalelių aerozolį formuojantį pMDI inhaliatorių astmos kontrolė nepablogėjo (96,0 proc. pacientų astma išliko kontroliuojama), lyginant su žemesnės pakopos gydymu FP ir SAL deriniu per DPI (94,4 proc. pacientų astma išliko kontroliuojama). Pastebėta, kad per 6 mėn. gydymo laikotarpį kaupiamoji vidutinė IGK dozė buvo gerokai mažesnė vartojant smulkių dalelių BDP ir FOR derinį per pMDI (57,7 mg), palyginti su stambių dalelių FP ir SAL deriniu per DPI (75,4 mg) [1].

Realių gyvenimo sąlygų tyrimų duomenimis, vartojant smulkių dalelių BDP ir FOR derinį per pMDI astmos kontrolė buvo ženkliai geresnė, vertintos gyvenimo kokybės indeksai didesni, IGK paros dozė mažesnė, palyginti su stambių dalelių IGK ir IVBA deriniais [49, 50, 51, 52, 53]. Allegra ir bendr. [82] Italijoje atliko momentinę astma sergančių pacientų apklausą (angl. *cross-sectional survey*). Nustatyta, kad iš asmenų (n = 454), kurie gydėsi smulkių dalelių BDP ir

FOR derinio aerozolio inhaliatoriumi, gerai astma kontroliuota daug didesnei daliai (76 proc.), palyginti su vartojusiais (n = 453) BUD/FOR stambių dalelių pavidalu per DPI (69 proc.), ir panašiai daliai (n = 473), palyginti su vartojusiais stambių dalelių FP ir SAL derinį per pMDI ar DPI (71 proc.). Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo ženkliai geresnė tų, kurie astmą gydėsi smulkių dalelių BDP ir FOR derinio aerozoliu, palyginti su vartojusiais stambių dalelių FP ir SAL derinį, bei panaši į inhaliuojančių BUD ir FOR derinį stambių dalelių per DPI. Ženkliai skyrėsi ir IGK paros dozė vartojant skirtingus vaistų derinius: itin smulkių dalelių BDP/FOR – 311 µg, stambių dalelių FP/SAL – 675 µg ir BUD/FOR per DPI – 590 µg).

Inhaliuojamojo vaisto kiekio sankaupa plaučiuose lemia jo klinikinį veiksmingumą; inhaliuojant gliukokortikoidus, jų veiksmingumas priklauso nuo dozės – šis santykis plato pasiekia esant apytiksliai 800–1000 µg BDP ekvivalentui. Kai ši riba peržengiama, didinant IGK dozę reikšmingai klinikinis veiksmingumas nebedidėja [54]. Tačiau, kol vaistas pasiekia plaučius, dalis jo gali būti absorbuota į sisteminę kraujotaką, dėl to gali kilti sisteminių nepageidaujamų reiškinių (bioprieinamumas per plaučius), jų gali sukelti ir į virškinimo traktą patekusios vaisto dalelės. Vietinių nepageidaujamų reiškinių gali sukelti dalelės, nusėdusios burnos ir ryklės srityje (bioprieinamumas per burną). Taigi astmos gydymą parenkantis gydytojas turi siekti maksimalaus veiksmingumo ir minimalaus nepageidaujamo poveikio, o tai labai priklauso nuo farmakologinių IGK savybių, IGK dozės, inhaliatoriaus ir jo formuojamo aerozolio savybių [1]. Smulkesnių dalelių aerozolis, lyginant su stambesnių, mažiau nusėda burnos ir ryklės srityje, daugiau vaisto patenka į plaučius [29, 55], t. y. mažesnė vaisto bioprieinamumo ir didesnė klinikinio veiksmingumo tikimybė. Klinikiniai tyrimai rodo, kad per smulkių dalelių inhaliatorių tą patį IGK vartoti saugiau nei per stambių [1], o per smulkių dalelių inhaliatorių inhaliuojant IGK ir IVBA derinį, reikia mažesnės IGK dozės tokiam pat poveikiui pasiekti, palyginti su stambių dalelių inhaliatoriumi [1].

APIBENDRINIMAS

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų duomenis, akivaizdu, kad tikslingai negydant smulkiųjų kvėpavimo takų sergant astma, nepavyks pagerinti ir astmos kontrolės rodiklių. Įkvėpiami vaistai periferines plaučių dalis gali pasiekti tik tuo atveju, jei aerozolio dalelės yra mažos. Įrodyta, kad vaistų, į kvėpavimo takus patekusių smulkaus aerozolio pavidalu, efektyvumas yra toks pats ar net geresnis nei inhaliuojant stambių dalelių vaistus; realaus gyvenimo sąlygomis pasiekiamas geresnė astmos kontrolė; sukuriama sąlyga kasdien mažinti IGK dozę. Be abejo, reikalingi tęstiniai tyrimai galutinai įrodyti, kad smulkių dalelių aerozoliai pasižymi geresniu klinikinio gydymo veiksmingumu, geresne astmos kontrole, tačiau jau atliktų gausybės tyrimų rezultatai yra palankūs šiai tiesai, o farmakotechnologinės naujovės šiandien leidžia gydymo taikiniu pasirinkti konkrečias plaučių sritis. *Foster*[®] yra būtent toks vaistas – jį išpurškiant sukuriama smulkių dalelių aerozolis, pasiekiantis smulkiuosius kvėpavimo takus, ir įvykdomas svarbiausius astmos gydymo tikslus: astma gerai kontroliuojama, pagerinama gyvenimo kokybė, suvartojama mažesnė IGK dozė. Vaisto efektyvumas ir saugumas patvirtintas klinikiniais tyrimais ir ne vienerių metų klinicine patirtimi.

LITERATŪRA

1. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:55–67.
2. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012; 21:66–74.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al., GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836–844.
4. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med* 1997; 337:1405–1411.
5. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; 134:1192–1199.
6. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922; 30:689.
7. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84:4–11.
8. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72:1016–1023.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 56) redakcijoje.

Pagal Usmani OS. *Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:55–67 parengė R. Nutautienė