

# Symbicort SMART – galimybė geriau kontroliuoti astmos simptomus

## ASTMOS KONTROLĖ: KODĖL TOKIA SVARBI IR KAIP JĄ PAGERINTI

Astmos kontrolė klinikinėje praktikoje nėra optimali nepaisant didelio vaistų pasirinkimo. Nepakankama astmos kontrolė susijusi su padidėjusia paūmėjimų rizika, prastesne gyvenimo kokybe, didesnėmis gydymo išlaidomis ir sumažėjusiu darbo našumu [2]. Kadangi astma yra viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje [2], akivaizdu, kaip svarbu kuo efektyviau ją gydyti. Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*, liet. Visuotinė astmos iniciatyva) astmos gydymas turi būti grindžiamas paciento astmos kontrolės lygmeniu, kuris nustatomas pagal dienos metu juntamus simptomus, įprastos veiklos ribotumą, prabudimus naktį dėl ligos ir simptominių – greitai veikiančių bronchus plečiančių – vaistų vartojimo dažnį. Daugelis pacientų linkę pervertinti simptomų kontrolę ir tinkamai neįvertinti būklės sunkumo, teigdami, kad jie puikiai toleruoja simptomus ir kasdienės veiklos apribojimus. Tai parodė ir atliktas tyrimas, kurio metu didžiausias dėmesys telktas į astmos kontrolės vertinimą pagal astmos kontrolės klausimyną [3]. Tyrime dalyvavo 1363 stabilios eigos astma sergančių pacientų (vidutinis amžius  $38 \pm 14$  metų, 60,3 proc. moterų; 69,1 proc. nerūkantieji). Pacientų astmos kontrolė pagal GINA apibrėžtą astmos kontrolės klasifikaciją, buvo: astma kontroliuojama 13,6 proc., iš dalies kontroliuojama 34,2 proc., nekontroliuojama 52,3 proc. Nors dauguma pacientų ir gydytojų suvokė ligą kaip kontroliuojamą arba

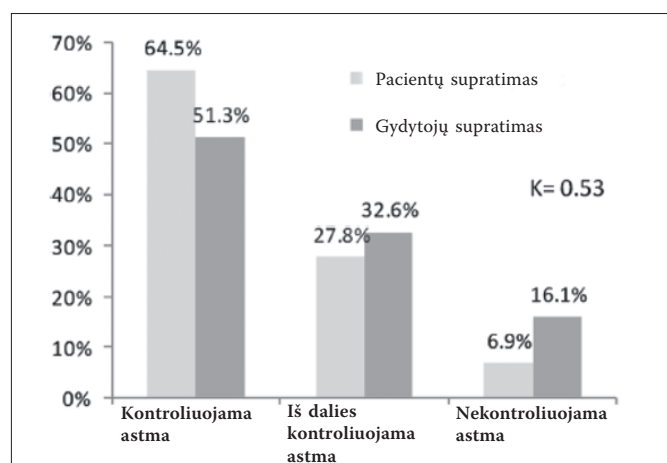
iš dalies kontroliuojamą, tarp grupių atitikimas buvo išties mažas ( $\kappa = 0,53$ ) (1 pav.).

Taigi tikėtina, kad ligoniai gydytojui gali pateikti klaidingą informaciją apie astmos kontrolę (subjektyvumo įtaka) ir gauti netinkamą gydymą.

Su nepakankama astmos kontrole susiję veiksniai yra gydymo režimo nesilaikymas ir bloga inhaliavimo technika [4, 5, 6]. Norint sukurti veiksmingą astmos gydymo būdą ir pagerinti ligonių gydymo rezultatus, svarbu suvokti skirtingą pacientų požiūrį į savo būklę bei pritaikyti gydymą, atitinkantį jų specifinius poreikius. Tam būtinas puikus gydytojo ir paciento bendradarbiavimas. Labai svarbią vietą užima pacientų inhaliavimo technikos mokymas.

## REALISE TYRIMO DUOMENYS

Astmos kontrolei ir gydymui realaus gyvenimo sąlygomis vertinti atliktas REALISE (angl. *the REcognise Asthma and LIink to Symptoms and Experience*) tyrimas, kurio metu siekta įvertinti astmos kontrolę pacientams, besinaudojančiams internetu, socialine žiniasklaida, taip pat įvertinti, kaip jie supranta astmos kontrolę ir koks jų požiūris į astmą; palyginti astmos simptomus, paūmėjimų dažnumą ir ligos kontrolę skiriant įvairių astmos gydymą (simptominis vaistas, vienas kontrolinis vaistas, kontrolinių vaistų derinys arba kontrolinių vaistų derinys ir geriamosios tabletės). Atlikta 8 tūkst. astma sergančių pacientų (amžius 18–50 metų, daugiau kaip 2 kartus keistas astmos gydymas per paskutinius 2 metus, geba naudotis socialinėmis priemonėmis) iš 11 Europos šalių apklausa internetu. 20,1 proc. apklaustųjų astma buvo kontroliuojama, 34,8 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 45,1 proc. – nekontroliuojama (pagal GINA kriterijus). Daugiau nei pusė apklaustųjų teigė savaitę iki tyrimo pabaigos prabudavę naktį ar jutę simptomus, ribojančius kasdienę veiklą. 44,0 proc. tyrimo dalyvių nurodė per pastaruosius 12 mėnesių astmos gydymui vartoję geriamųjų gliukokortikoidų, 23,9 proc. dėl ligos buvo apsilankę skubiosios pagalbos skyriuje ir 11,7 proc. bent vieną parą buvo gydyti lignoninėje. Apklaustieji kaip esminį negalavimo simptomą nurodė dusulį. Pacientai, kurių astma tyrimo metu laikyta kontroliuojama, nurodė per paskutinius metus turėję astmos paūmėjimų, dėl kurių 42,3 proc. vartojo antibiotikus, 23,7 proc. geriamuosius gliukokortikoidus, 7,4 proc. lankėsi skubiosios pagalbos skyriuje ir 1,6 proc.



1 pav. Pacientų ir gydytojų astmos kontrolės suvokimas [3]

**Lentelė.**  Subjektyvus astmos suvokimas [2]

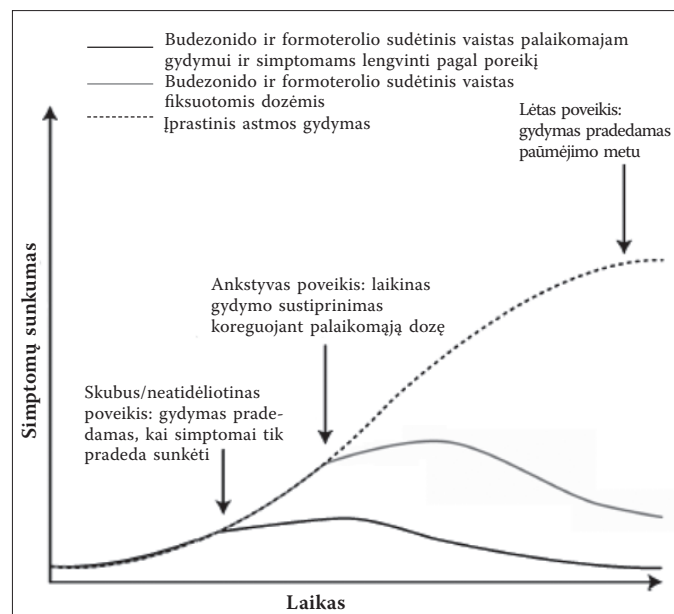
Respondentai, kurie sutinka su šiais teiginiais, n (proc.)	GINA apibrėžta astmos kontrolė			
	Iš viso (n = 8000)	Kontroliuojama astma (n = 1604)	Iš dalies kontroliuojama astma (n = 2785)	Nekontroliuojama astma (n = 3611)
Nenoriu, kad kiti pagalvotų, jog aš sergu <sup>a</sup>	6,558 (82,0)	1,400 (87,3)	2,322 (83,4)	2,836 (78,5)
Mano ligos simptomai nėra rimti <sup>a</sup>	5,730 (71,6)	1,412 (88,0)	2,239 (80,4)	2,079 (57,6)
Aš nesu toks, kaip kiti sergantys astma <sup>a</sup>	4,982 (62,3)	1,112 (69,3)	1,800 (64,6)	2,070 (57,3)
Mano sveikata geresnė nei kitų bendraamžių <sup>a</sup> / mano sveikata ne prastesnė nei kitų bendraamžių <sup>b</sup>	5,647 (70,6)	1,323 (82,5)	2,057 (73,9)	2,267 (62,8)
Tik ignoruodamas astmą ir jos simptomus galiu jaustis normaliai ir neišsiskirti iš draugų, kolegų <sup>a</sup>	3,420 (42,8)	622 (38,8)	1,197 (43,0)	1,601 (44,3)

<sup>a</sup> Atsakymai buvo derinami „linkę pritarti“ ir „visiškai sutinku“; <sup>b</sup> atsakymai į abu teiginius buvo sujungti.

prireikė stacionarinio gydymo. Kaip astmos ligoniai suvokia astmos simptomus ir kontrolę, apibendrinta lentelėje. Dauguma nelaikė savęs ligoniais, o nemaža dalis visiškai ignoravo ligą, norėdami niekuo neišsiskirti iš kitų ir jaustis normaliai. Daugiau nei 80 proc. respondentų manė, kad jų astma yra kontroliuojama, o daugiau kaip du trečdaliai nelaikė juntamų astmos simptomų rimtais, netgi tie, kurių astma pagal GINA kriterijus iš tiesų buvo nekontroliuojama. Daugiau kaip 80 proc. respondentų, per praėjusius metus patyrusių ūmų astmos paūmėjimą (geriamieji gliukokortikoidai, vizitas skubios pagalbos skyriuje ar stacionarinis gydymas), laiko savo astmą kontroliuojama. 55,5 proc. manančių, kad jų astma kontroliuojama, jautė simptomus, ribojančius kasdienę veiklą, 52,5 proc. per paskutinę savaitę prabudavo naktimis dėl juntamų ligos simptomų. 19,5 proc. tų, kurie laikė, kad astma nėra rimta, nurodė su astma susijusius apsilankymus skubiosios pagalbos skyriuje per praėjusius metus [2].

**SYMBICORT® TURBUHALER® IR SMART**

Vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą viename inhaliatoriuje tiek palaikomajam gydymui, tiek pagal reikalą (SMART metodika), astmos paūmėjimų pasitaiko ženkliai rečiau (santykinis ligos paūmėjimų dažnumas gerokai mažesnis nei vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą kartu su trumpai veikiančiais beta 2 agonistais (TVBA) (sumažėja 47 proc., rizikos santykis (RS) – 0,53; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,44–0,65) ir budezonidą su TVBA (sumažėja 47 proc., RS – 0,53; 95



**2 pav.**  Grafinis skirtingų astmos gydymo režimų rezultatų palyginimas vertinant simptomų pasunkėjimą [1]

proc. PI 0,44–0,64) [1]. Toks rezultatas aiškinamas greitu vaistų, tiek skubiosios pagalbos (bronchus plečiančių), tiek uždegimą slopinančių, sąlyčiu su apatiniais kvėpavimo takais bei poveikiu jiems, dėl ko užkertamas kelias progresuoti ligos simptomams ir ligai paūmėti [1] (2 pav.).

Tyrimuose įrodyta, kad, budezonido ir formoterolio sudėtinio vaisto vartojimas SMART metodu, gerokai sumažina laiką iki pirmo sunkaus paūmėjimo (hospitalizavimas, apsilankymas skubiosios pagalbos skyriuje; gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais; rytinis PEF ≤ 70 proc. pradinio 2 dienas iš eilės; vaikams IGK dozės didinimas ir (ar) kitas papildomas gydymas), lyginant su budezonido ir formoterolio sudėtinio vaistu, vartojamu kartu su TVBA, ar budezonidu, vartojamu kartu su TVBA (abiem atvejais p < 0,001) [1]. Sergant astma ir vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą SMART metodu, palengvėja ne tik astmos simptomai, bet ir reikšmingai pagerėja plaučių funkcija, rečiau vargina nakties simptomai ir prabudimai, mažesnis greitos pagalbos vaistų poreikis, lyginant su budezonido ir formoterolio sudėtinio vaistu (p < 0,001) (rezultatai gauti vartojant apytikriai 240 µg IGK paros dozę) [1].

Budezonido ir formoterolio sudėtinio vaisto vartojimas SMART metodu gerokai sumažina atvejų, kai inhaliuojama labai daug skubiosios pagalbos vaistų (>6 inhaliacijos per dieną), lyginant su visais alternatyviais IGK ir IVBA režimais. Jautrumo analizė rodo, kad nepriklausomai nuo IGK ir IVBA vartojimo režimo, kuo didesnis dozių pagal reikalą per dieną skaičius (>2, > 4, > 6 ir > 8 inhaliacijos per parą), tuo didesnis astmos paūmėjimų dažnumas 21 dienos laikotarpiu [11]. SMART metodas padeda suretinti astmos paūmėjimus po intensyvaus skubiosios pagalbos vaistų vartojimo epizodų [11].

Vertinant SMART metodo veiksmingumą ir saugumą, atliktas atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas [12].

Tyrime dalyvavo pacientai, turintys sunkių astmos paūmėjimų riziką (92 proc. iš jų patyrę mažiausiai vieną sunkų paūmėjimą, 39 proc. – du ar daugiau sunkius paūmėjimus praėjusiais metais). Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientai įkvėpdavo po 2 inhaliacijas budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto 2 k./d. (atitinkamai 200 µg ir 6 µg vieno įpurškimo metu) ir vieną papildomą įkvėpimą pagal reikalą pasireiškus simptomams; kitos grupės pacientai gydyti standartiškai: 2 inhaliacijas budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto 2 k./d. (atitinkamai 200 µg ir 6 µg vieno įpurškimo metu) ir iki dviejų salbutamolio (100 µg vieno įpurškimo metu) inhaliacijų esant simptomams. Pagrindinė vertinamoji baigtis – kokiai daliai pacientų vienoje ir kitoje grupėje bent kartą prireikė labai intensyvaus gydymo beta 2 agonistais (daugiau nei 8 budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto inhaliacijos per dieną, nepaisant 4 inhaliacijų palaikomajam gydymui SMART grupėje ir daugiau kaip 16 salbutamolio inhaliacijų per dieną standartinio astmos gydymo grupėje). Mažiau intensyvaus beta 2 agonistų vartojimo dienų buvo SMART grupėje (vidurkis – 5,1 dienos (standartinis nuokrypis (SN) 14,3), lyginant su 8,9 dienomis standartinio gydymo grupėje (SN 20,9), santykinis dažnumas – 0,58 (0,39–0,88);  $p = 0,01$ ). SMART grupės tiriamieji rečiau patyrė sunkių astmos paūmėjimų (35 (svertinis vidurkis metams – 0, 53), lyginant su 66 (0,97); santykinis dažnumas – 0,54 (0,36–0,82);  $p = 0,004$ ). Vienas iš keturių tiriamųjų salbutamolį dozavo savarankiškai ir inhaliuodavo daugiau nei 32 įkvėpimus per dieną salbutamolio (ar kito lygiavertio vaisto) bent vieną kartą tyrimo metu. Be to, 90 proc. pacientų, inhaliavusių dideles vaistų dozes, tai darė be gydytojo priežiūros. Tai rodo, kad pacientai, turintys sunkių astmos paūmėjimų riziką, dažnai perdozuoja beta 2 adrenoreceptorių agonistų. Ženklaus beta 2 agonistų perdozavimas buvo 40 proc. mažesnis SMART grupėje [18]. Taigi, SMART režimas sumažina sunkių astmos paūmėjimų riziką nedidindamas rizikos perdozuoti beta 2 agonisto be medicininės priežiūros ir nedidina ilgalaikio gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais poreikio [12].

## APIBENDRINIMAS

REALISE tyrimo duomenimis, tik penktadaliui astma sergančių pacientų liga yra kontroliuojama [2]. Astmos kontrolė Europoje prasta – dažni ligos simptomai ir paūmėjimai. Siekiant gerinti astmos gydymą, skiriant vaistus konkrečiam ligoniui, reikia įvertinti asmenybę, domėjimąsi savo liga, specifinius poreikius, nuolat vertinti ligos kontrolę gydant, tikrinti inhaliatoriaus naudojimo techniką. Labai svarbu, kad pacientas laikytųsi paskirto gydymo režimo. To galima pasiekti nuolat gilinant paciento žinias apie jo ligą ir mažinant naudojamų inhaliatorių, o ne reikalingų inhaliuojamųjų vaistų kiekį. *Symbicort® Turbuhaler®*, vartojamas SMART metodu, sukuria sąlygas geriau kontroliuoti astmos simptomus – skubi pagalba ir ilgalaikis gydymas yra viename inhaliatoriuje. Tyrimais įrodytas palankus SMART režimo naudos ir rizikos santykis. Gydant *Symbicort®* SMART astmos paūmėjimai ženkliai

retesni (iki 47 proc.). Tiems, kuriems nepavyksta išvengti paūmėjimo, pailgėja laikas iki jo. Vartojant *Symbicort®* SMART metodu, ženkliai sumažėja intensyvaus beta 2 agonistų vartojimo dienų skaičius paūmėjimo metu (vidurkis – 5,1 dienos lyginant su 8,9 dienomis standartinio gydymo grupėje), todėl 40 proc. sumažėja ir beta 2 agonistų perdozavimas (be medicinos specialistų priežiūros). Tokie rezultatai gauti vartojant apytikriai 240 µg IGK paros dozę. Taigi, astmos gydymas IGK budesonido ir IVBA formoterolio sudėtinio vaistu gali būti rekomenduojamas suaugusiesiems, kuriems gresia sunkūs astmos paūmėjimai, nes jiems SMART gydymo režimas yra saugus ir veiksmingas, lyginant su standartinio gydymu budesonido ir formoterolio sudėtinio vaistu bei greitai veikiančiu beta 2 agonistu salbutamoliu. Skirti *Symbicort® Turbuhaler®* palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti tikslinga, jeigu nepakankamai kontroliuojama astmos eiga, dažnai tenka vartoti vaistų simptomams palengvinti; yra buvę astmos paūmėjimų, kuriems nutraukti prireikdavo gydytojo pagalbos [13]. O pagal Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimą (2015 m.) budesonido ir formoterolio sudėtinis vaistas ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui bei papildomai simptomams šalinti nurodomas kaip vienas iš pirmaeilį pradandant nuo trečios gydymo pakopos.

## LITERATŪRA

- Ankerst J. Combination Inhalers Containing Inhaled Corticosteroids and Long-Acting b2-Agonists: Improved Clinical Efficacy and Dosing Options in Patients with Asthma. *Journal of Asthma*, 2005, 42:715–724.
- Price D, Fletcher M, van der Molen Th. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Primary Care Respiratory Medicine*, 2014, 14009.
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respiratory Research* 2012, 13:50.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;102: 1681–1693.
- Horne R, Price D, Cleland J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med* 2007; 7: 8.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246–251.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5: 1–149.
- Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 321–328.
- Hardwell A, Barber V, Hargadon T, McKnight E, Holmes J, Levy ML. Technique-training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs). *Prim Care Respir J* 2011; 20: 92–96.
- Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011; 105:1815–1822.
- Buhl et al.: The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respiratory Research* 2012 13:59.
- Patel M, Pilcher J, Pritchard A et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32–42.
- Symbicort Turbuhaler* 160/4,5 µg preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga [http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=11621&thislanguage=lang\\_lt](http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=11621&thislanguage=lang_lt).

Parengė A. Kaletkienė