

Realias gyvenimo sąlygas atspindinčio perspektyviojo tyrimo PRISMA rezultatai

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: perspektyvusis tyrimas, kombinuotas gydymas, realios gyvenimo sąlygos, astmos kontrolė.

Santrauka. Straipsnyje pristatomi realias gyvenimo sąlygas atspindinčio perspektyviojo momentinio PRISMA tyrimo rezultatai.

Astma – plačiai pasaulyje paplitusi liga. Pasaulyje ja serga daugiau nei 300 milijonų įvairaus amžiaus žmonių [1]. Tarptautinėse astmos gydymo rekomendacijose [1, 2] nurodoma, kad pagrindinis medikamentinio astmos gydymo tikslas – astmos kontrolė. Gydant siekiama valdyti astmos simptomus, užtikrinti normalią kasdienę paciento veiklą bei fizinį aktyvumą, išlaikyti paciento kvėpavimo funkciją kuo artimesnę normaliai, apsaugoti nuo astmos paūmėjimų ir mirties nuo astmos bei išvengti nepageidaujamo vaistų poveikio. Astmos gydymo išlaidos priklauso nuo astmos kontrolės laipsnio ir nuo to, kaip sekasi išvengti astmos paūmėjimų. Remiantis GINA rekomendacijomis, astmos kontrolė esti trijų laipsnių: kontroliuojama, iš dalies kontroliuojama ir nekontroliuojama astma. Nuolatinė paciento būklės stebėseną reikalinga įsitikinti, kad astmos kontrolė pasiekta ir išlaikoma mažiausiai 3 mėnesius, prieš keičiant medikamentinį gydymą [1].

Nepaisant naujų astmai gydyti sukurtų vaistų bei patvirtintų vaistų derinių, prasta astmos kontrolė – gana dažnas reiškinys. Europos Sąjungos kvėpavimo sistemos sveikatos tyrimo ECRHS II, vykdyto 11-oje Europos Sąjungos šalių, rezultatai rodo, kad tik 32 proc. tyrime dalyvavusių pacientų astma buvo kontroliuojama. 2006 m. perspektyviajame tyrime, vykdytame penkiose Europos šalyse, nustatyta, jog astma nevysiškai kontroliuota 50,4 proc. tiriamųjų [3], o pakartojus šį tyrimą tose pačiose šalyse 2008 m. paaiškėjo, jog nepakankamai kontroliuojamos astmos atvejų netgi šiek tiek padaugėjo – iki 56,6 proc. [4]. Nors įvairių tyrimų duomenys skelbia, kad astma nepakankamai kontroliuojama apie pusę ligonių, sunku atlikti astmos tyrimų analizę bei palyginti rezultatus, nes tyrimuose kontroliuojama astma apibrėžiama skirtingai, nevienodi ir tyrimo metodai.

Atsižvelgiant į šias priežastis, ypač atkreipiant dėmesį į tai, kad ankstesniuose tyrimuose buvo renkami

skirtingi duomenys, o astmos kontrolei nustatyti taikyti skirtingi tyrimai, buvo sukurta PRISMA studija – realias gyvenimo sąlygas atspindintis perspektyvusis momentinės fazės tyrimas, kuriuo siekta nustatyti Italijos astma sergančių suaugusiųjų astmos kontrolės laipsnį. Kiti PRISMA tyrimo tikslai: išsiaiškinti blogos astmos kontrolės priežastis, palyginti gyvenimo kokybę bei finansines gydymo išlaidas skirtingai kontroliuojamos astmos grupėse [6].

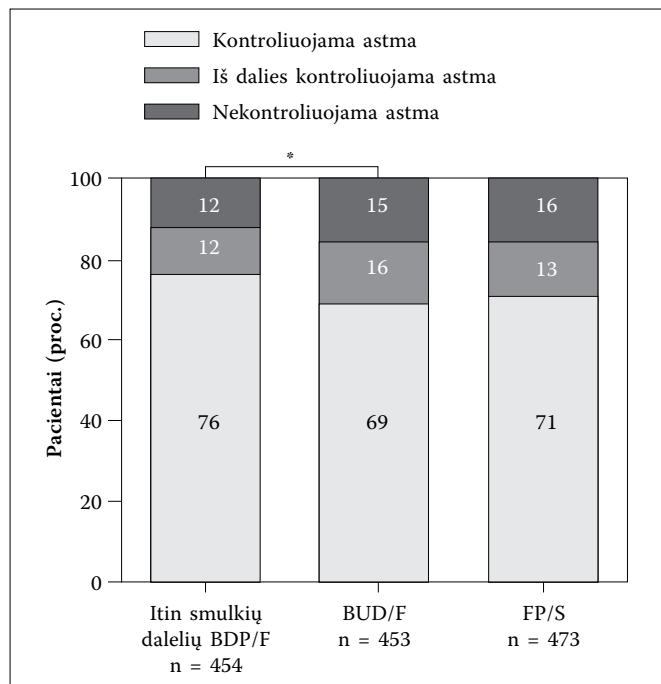
METODAI IR TIRIAMŲJŲ KONTINGENTAS

PRISMA tyrimas – momentinės ir 12 mėnesių perspektyviosios fazių tyrimas. Tyrimas sukurtas taip, kad būtų galima įvertinti astmos kontrolę realiomis gyvenimo sąlygomis bei stebėti, astmos kontrolės kaitą per vienerius metus. Tyrimu siekta nustatyti iš dalies kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos paplitimą Italijoje [6].

Į tyrimą įtraukti rūkantys ir nerūkantys astma sergantys suaugusieji, kuriems astmos diagnozė nustatyta ne anksčiau kaip prieš 6 mėnesius. Pacientai, dalyvaujantys kituose klinikiniuose tyrimuose ar juose dalyvavę 12 savaičių laikotarpiu iki PRISMA tyrimo, sergantys sunkiomis gretutinėmis ligomis bei nėščios moterys tyrime negalėjo dalyvauti. Pacientai į tyrimą buvo įtraukiami nuo 2009 sausio iki 2009 metų spalio mėnesio 56 Italijos plaučių ligų gydymo centruose [6].

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 2853 pacientai iš 56 Italijos plaučių ligų gydymo centrų, iš jų 64,4 proc. astma buvo kontroliuojama, 15,8 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 19,8 proc. – nekontroliuojama. Pagrindinės priežastys, lėmusios blogą astmos kontrolę buvo šios: netinkamas vaistų vartojimas



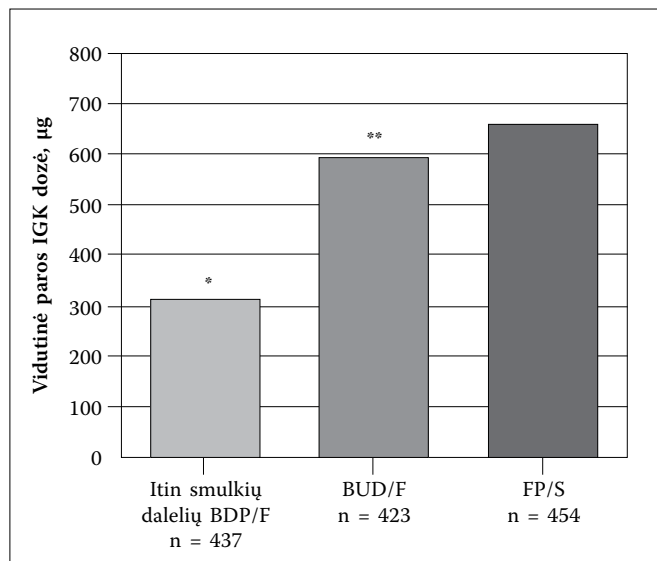
1 pav. Procentinis pacientų, gydytų sudėtiniais IGK/IVBA vaistais, pasiskirstymas kontroliuojamos, iš dalies kontroliuojamos ir nekontroliuojamos astmos grupėse

* Koreguotas pagal Bonferroni $p = 0,0320$, lyginant su BUD/F (kontroliuojama astma sergantys pacientai, lyginant su sergančiais iš dalies kontroliuojama ir nekontroliuojama kartu). BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis.

(43,3 proc.), astmą sukeliančių veiksnių ekspozicija (29 proc.), nesėkmingas paciento ir gydytojo bendravimas (21,2 proc.), paskirtas netinkamas gydymas (19,9 proc.). Rūkančių buvo daugiau nekontroliuojamos (21,2 proc.) ir iš dalies kontroliuojamos (17,1 proc.) astmos grupėse. Aukštesnį išsimokslinimą turinčių ligonių grupėje gerai astma buvo kontroliuojama didesnei daliai tiriamųjų nei turinčiųjų žemesnį išsimokslinimą. Nekontroliuojama ir iš dalies kontroliuojama astma sergantiems pacientams dažniau nustatytos šios gretutinės patologijos: gastroezofaginio reflukso liga (GERL), sinusitas, kvėpavimo takų infekcijos, psichologiniai sutrikimai. Nekontroliuojama astma dažniau nustatyta ilgiau ją sergantiems tiriamiesiems nei kontroliuojama ar iš dalies kontroliuojama [6].

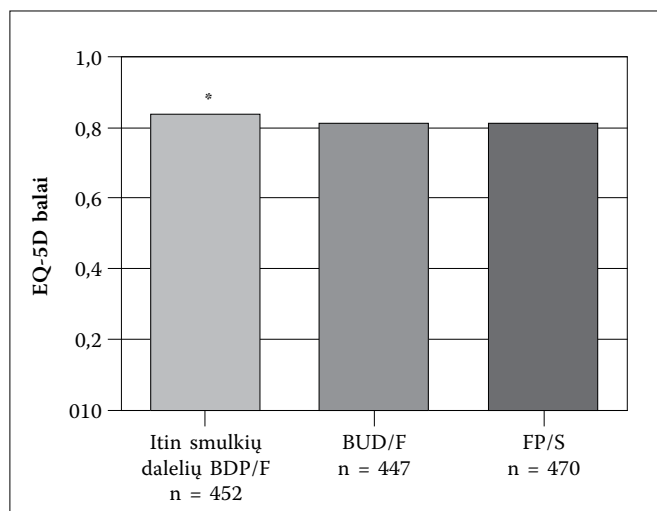
Inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonisto (IGK/IVBA) sudėtiniai vaistai buvo dažniausiai vartojami vaistai astmai gydyti (56 proc.). Inhaliuojamuosius gliukokortikoidus (IGK) vartojo 11,5 proc., o leukotrienų receptorių antagonistus (LTRA) – 24,3 proc. pacientų. Ilgai veikiančiais beta 2 receptorių agonistais (IVBA) gydyti 22,2 proc. tyrime dalyvavusių pacientų.

Sudėtinis IGK/IVBA vaistas mažiausiai 4 savaites buvo skiriamas 48,4 proc. tyrime dalyvavusių pacientų (n = 1380), iš jų itin smulkių dalelių beklometazonas/formoterolis (BDP/F) – 454 pacientams (32,9 proc.), budezonidas/formoterolis (BUD/F) – 453 pacientams (32,8 proc.) bei



2 pav. Vidutinė IGK dozė gydant sudėtiniais IGK/IVBA vaistais

* Pagal Bonferroni koreguotas $p < 0,0001$, lyginant su BUD/F ir FP/S.
** Pagal Bonferroni koreguotas $p < 0,0001$ vs FP/S.
BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis.



3 pav. EQ-5D sveikatos būklės rezultatai (nuo 0 iki 1) gydant sudėtiniais IGK/IVBA vaistais

* Pagal Bonferroni koreguotas $p = 0,018$ lyginant su FP/S.
BDP/F – beklometazonas/formoterolis; BUD/F – budezonidas/formoterolis; FP/S – flutikazonas/salmeterolis; EQ-5D – Europos gyvenimo kokybės klausimynas.

flutikazonas/salmeterolis – 473 pacientams (34,3 proc.).

Iš pacientų, gydytų IGK/IVBA, astma buvo kontroliuojama 72,1 proc., iš dalies kontroliuojama – 13,7 proc., o nekontroliuojama – 14,2 proc. Pacientų, gydytų itin smulkių dalelių BDP/S, grupėje kontroliuojamos astmos atvejų buvo daugiau nei vartojusiųjų BUD/F. Šansų, kad astma bus kontroliuojama, santykis gydant itin smulkių dalelių BDP/F buvo didesnis nei gydant kitais dviem vaistų deriniais ($p = 0,012$).

Gydant itin smulkių dalelių BDP/F sudėtinu vaistu vidutinė IGK paros dozė buvo mažesnė nei BUD/F ir FP/S grupėse, o gyvenimo kokybė geresnė [6].

REZULTATŲ APTARIMAS

PRISMA tyrimo rezultatai patvirtino kito tyrimo, Italijoje vykdyto 2005–2006 metais, rezultatus: 64,7 proc. pacientų astmos kontrolės testas buvo 20 balų ir daugiau [8]. Pagrindinės priežastys, lėmusios nepakankamą astmos simptomų kontrolę PRISMA tyrime, buvo netinkamas vaistų vartojimas, astmą skatinančių veiksnių ekspozicija, paskirtas netinkamas medikamentinis astmos gydymas (pastarasis < 20 proc.).

Šiame tyrime dalyvavo didelis skaičius rūkančių ir nerūkančių astma sergančių pacientų. Tyrimo duomenys rodo, kad rūkymas yra reikšmingas blogos astmos kontrolės rizikos veiksnys.

Gretutinės ligos (rinosinusitas, GERL, kvėpavimo takų infekcijos, psichologiniai veiksniai) taip pat turi neigiamos įtakos astmos kontrolei, todėl norint pasiekti ir kuo ilgiau išlaikyti astmos simptomų kontrolę būtina jas gydyti.

PRISMA tyrimu tvirtai įrodyta, kad pacientai, kurių astma nekontroliuojama ar iš dalies kontroliuojama, dažniau lankosi skubiosios pagalbos skyriuje ir yra dažniau hospitalizuojami. Šių pacientų gyvenimo kokybė yra blogesnė nei tų, kuriems astma kontroliuojama gerai.

PRISMA tyrimas patvirtino, kad astma geriau kontroliuojama gydant inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonisto sudėtinu vaistu, beje, šis derinys dažniausiai vartotas astmai gydyti PRISMA tyrime. Šio tyrimo duomenys sutampa su anksčiau vykdytų klinikinių tyrimų išvadomis, kad IGK/IVBA sudėtinis vaistas veiksmingiausias gydant astmą [6, 7–9]. Ištyrus tris sudėtinius IGK/IVBA vaistus nustatyta, kad geresnių astmos kontrolės bei gyvenimo kokybės rezultatų pasiekama gydant itin smulkių dalelių BDP/F. 2008 metais atlikta dideliame atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime itin smulkių dalelių BDP/F lygintas su didelių dalelių BDP ir didelių dalelių formoteroliu. Geresnė astmos kontrolė itin smulkių dalelių BDP/F pacientų grupėje pasiekta, manoma, dėl to, jog šio vaisto itin smulkių dalelių formulė lemia tolygų ir gerą vaistų pasiskirstymą plaučiuose [10].

Vartojant itin smulkių dalelių BDP/F, kitaip nei didelių dalelių BUD/F bei FP/S, abu vaistai efektyviai pasiekia tiek stambiuosius bronchus, tiek smulkiausias periferines bronchioles. Taip užtikrinamas uždegimo bei bronchų obstrukcijos gydymas visame bronchų medyje, kas lemia geresnį vaisto klinikinį poveikį.

Į PRISMA tyrimą buvo įtrauktas nemažas skaičius astma sergančių rūkančių pacientų. Paprastai šie pacientai į kvėpavimo ligų tyrimus neįtraukiami. Yra žinoma, kad rūkančių astmos ligonių atsakas į gydymą IGK yra blogesnis [12], nes IGK netinkamai pasiskirsto plaučiuose dėl padidėjusio kvėpavimo takų pasipriešinimo. Remiantis PRISMA duomenimis, atrodo, jog iš itin smulkių dalelių sudarytiems inhaliuojamiesiems vaistams kvėpavimo takų pasipriešinimas turi mažai įtakos [11]. Manoma, kad ypač

gerų rezultatų gydant astmą itin smulkių dalelių inhaliuojamaisiais vaistais galėtų pasiekti astma sergantys ligoniai, kurie rūko.

Apibendrinant PRISMA tyrimo rezultatus, galima teigti, kad astma gali būti kontroliuojama didžiąjai daliai pacientų, o kontroliuojama astma lemia geresnę gyvenimo kokybę bei mažesnes sveikatos priežiūros sistemos išlaidas. Dažniausiai astmai gydyti skiriamas IGK/IVBA sudėtinis vaistas. Itin smulkių dalelių BDP/F padeda geriau kontroliuoti astmą bei pagerinti gyvenimo kokybę vartojant mažesnę vaisto dozę nei gydant kitais IGK/IVBA sudėtiniais vaistais.

REAL-LIFE PROSPECTIVE STUDY PRISMA RESULTS

DEIMANTE HOPPENOT

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: prospective study, combination therapy, real-life study, asthma control.

Summary: This paper presents about real-life prospective study PRISMA, cross-sectional phase results.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. revised 2009. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
2. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda (MD): National Institutes of Health; 2006. National Heart Lung and Blood Institute publication no. 02-3659.
3. Demoly P, Paggiaro P, Plaza V, et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. *Eur Respir Rev* 2009; 18(112): 105e12.
4. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, et al. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 150e7.
5. Allegra L., Cremonesi G, Girbino G, et al. Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results, *Respiratory Medicine* (2011), doi: 10.1016/j.rmed. 2011.10.001
6. O'Connor RD, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, et al. Asthma-related exacerbations, therapy switching, and therapy discontinuation: a comparison of 3 commonly used controller regimens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 535e40.
7. O'Connor RD, Gilmore AS, Manjunath R, Stanford RH, Legorreta AP, Jhingran PM. Comparing outcomes in patients with persistent asthma: a registry of two therapeutic alternatives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 453e61.
8. Bettoncelli G, Magnoni MS, Fassari C, et al. Studio P.A.C.I.S. (Point out Asthma Control Italian Survey). Il controllo dell'asma in Italia misurato con ACT (Asthma Control Test). *Società Italiana di Medicina Generale* 2006; 6: 10e7.
9. Trautmann M, Banik N, Tews JT, Joørrres RA, Novak D. Efficacy of the combinations of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a real-life setting. *Eur J Respir Med* June 2007; 12: 255e63.
10. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Gonod FB, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med* 2009; 103 (1): 41e9
11. Invernizzi G, Ruprecht A, De Marco C, Mazza R, Nicolini G, Boffi R. Inhaled steroid/tobacco smoke particle interactions: a new light on steroid resistance. *Respir Res* Jun 11 2009; 10: 48.
12. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* Jan 2009; 15 (1): 39e45. Review.