

# Pacientų, gydomų inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtinu vaistu, astmos kontrolė

Realių sąlygų tyrimas, skirtas palyginti dozuotus miltelinius inhaliatorius su dozuotu aerozoliniu itin smulkių dalelių inhaliatoriumi

**Edita Gasiūnienė**

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

---

**Reikšminiai žodžiai:** astmos kontrolė, inhaliatorius, beklometazono propionatas, formoterolis, itin smulkios dalelės.

**Santrauka.** Straipsnyje aptariami rezultatai realių gyvenimo sąlygų tyrimo, skirto palyginti astmos kontrolę gydant arba dozuotu milteliniu, arba dozuotu aerozoliniu itin smulkių dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto sudėtinu vaistu viename inhaliatoriuje.

## ĮVADAS

Astma veikia pasaulio visuomenės sveikatą dėl itin didelio paplitimo bendroje populiacijoje (nuo 1 proc. iki 18 proc. gyventojų įvairiose šalyse). Keletas naujausių tyrimų rodo, kad poveikis visuomenės sveikatai itin ryškus, nes visiškai suvaldyti ligą dabar turimomis terapinėmis priemonėmis yra sunku [1, 2]. Pasiiekti ir išlaikyti astmos kontrolę – pagrindinis astmos gydymo tikslas. Remiantis GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) 2009 m. rekomendacijomis, astmos kontrolė gali būti vertinama atsižvelgiant į įvairius parametrus, įskaitant dienos simptomus, naktinius prabudimus, skubiosios pagalbos vaistų poreikį, fizinio krūvio ribotumą bei plaučių funkciją [2]. Atsitiktinių

imčių klinikiniai tyrimai rodo, kad dabartinės astmos gydymo priemonės yra tinkamos astmos kontrolei užtikrinti [3]. Deja, atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai, kuriais vertinamas vaistų efektyvumas, dažnai neatitinka realaus gyvenimo sąlygų, kuriomis astmos kontrolė – vis dar neįgyvendintas siekis daugumai pacientų [1, 4]. Nepaisant gydymo galimybių įvairovės ir periodiškai nuo 1995 m. atnaujinamų GINA rekomendacijų, akivaizdu, kad astmos kontrolė nėra optimali [1, 5].

Atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai atliekami pagal griežtai kontroliuojamus parametrus atrinktoje pacientų grupėje. Šiomis kontroliuojamomis sąlygomis paprastai tikrinama įkvėpimo technika, jai teikiama ypatinga reikšmė, pabrėžiama nurodymų laikymosi

**1 lentelė.** Astmos kontrolės klausimynas

1. Ar per paskutinę savaitę buvo astmos simptomų (dusulys, švokštimas) dienos metu?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet ne daugiau kaip 2 kartus per savaitę	1 balas
c. Taip, daugiau nei 2 kartus per savaitę	5 balai
2. Ar per paskutinę savaitę buvo simptomų nakties metu ARBA ar jūs prabudote naktį dėl astmos sukeltų simptomų?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet nesu tikras, ar tai buvo astma	1 balas
c. Taip	5 balai
3. Ar jautėte, kad astma riboja fizinį krūvį per paskutinę savaitę?	
a. Ne	0 balų
b. Taip, bet tik intensyvaus fizinio krūvio metu	1 balas
c. Taip, normalaus fizinio krūvio metu	5 balai
4. Kaip dažnai vartojote skubiosios pagalbos vaistus ( <i>Ventolin/Berotec/Berodual/Salbutamol/Atrovent/Bricanyl/Symbicort</i> ) per paskutinę savaitę?	
a. Nevartojau	0 balų
b. Ne daugiau kaip 2 kartus per savaitę	1 balas
c. Daugiau kaip 2 kartus per savaitę	5 balai
5. Ar buvo astmos paūmėjimas, kurį reikėjo gydyti skubiosios pagalbos skyriuje ar stacionare, nuo tada, kai palaikomajam gydymui vartojate šį vaistą?	
a. Ne	0 balų
c. Taip	5 balai
<b>Balų suma:</b>	
Kontroliuojama astma – 0–4 balai	
Iš dalies kontroliuojama astma – 5–14 balų	
Nekontroliuojama astma – daugiau kaip 14 balų	

svarba. Tokio griežto taisyklių laikymosi ne visada galima tikėtis realiame gyvenime. Tarptautinė pirminės sveikatos priežiūros respiratologų grupė nagrinėjo veiksnius, lemiančius nepakankamą ligos kontrolę [6]. Išskirtos šios pagrindinės priežastys: neteisinga diagnozė, rūkymas, gretutinės ligos, individualus atsakas į gydymą, blogas nurodymų laikymasis, netaisyklinga įkvėpimo technika.

Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) bei ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA) sudėtiniams vaistams įkvėpti naudojami dozuoti milteliniai (DMI) bei dozuoti aerosoliniai (DAI) inhaliatoriai. Žinoma, kad parinkti kiekvienam pacientui tinkamą inhaliatorių yra labai svarbu, nes, vaisto įkvėpus netinkamai, į kvėpavimo takus gali patekti nepakankamas kiekis vaisto bei sumažėti gydymo efektyvumas [7, 8]. Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, lyginusių to paties vaisto įkvėpimą iš skirtingų inhaliatorių, metaanalizė rodo, kad vaisto veiksmingumas naudojant DMI ar DAI statistiškai reikšmingai nesiskyrė [9, 10], tačiau nurodoma, jog naudojant DAI padaroma mažiau klaidų įkvėpiant [11–13].

Neseniai sukurtas naujas beklometazono ir formoterolio (BDP/F) sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje, kuriam būdingos itin smulkios dalelės [14], lemiančios geresnę vaisto kaupimąsi plaučiuose, tolygų uždegimo ir obstrukcijos gydymą visame bronchų me-

dyje [15]. BDP/F itin smulkių dalelių formulė sukuria ilgiau išsilaikantį aerozolio debesėlį, todėl paprasčiau suderinti inhaliatoriaus paspaudimą su įkvėpimu, ir tai palengvina vaisto įkvėpimo procesą [17]. Teigiama, kad, naudojant itin smulkių dalelių DAI, įkvėpimo technika turi mažiau reikšmės nei naudojant kitus DAI, nes vaisto sankaupa plaučiuose mažiau priklauso nuo įkvėpimo oro srauto greičio bei koordinacijos [18, 19]. Dar daugiau, greitas bronchų išsiplėtimas gali pagerinti nurodymų laikymąsi bei gydymo efektyvumą [20].

Aptariamo klinikinio stebėjimo tyrimo tikslas buvo įvertinti nuolatine vidutinio sunkumo bei sunkia astma sergančių pacientų ligos kontrolę ir palyginti vaistų efektyvumą realiomis gyvenimo sąlygomis gydant BDP/F itin smulkių dalelių DAI ir kitais IGK/IVBA DMI inhaliatoriais (FP/S arba BUD/F).

## METODAI

### Klinikinio tyrimo modelis ir pacientai

Šis realių gyvenimo sąlygų tyrimas pradėtas 2008 m. pavasarį ir truko keturis mėnesius. Į jį buvo įtraukti Semelveiso universiteto (Budapeštas, Vengrija) pulmonologijos skyriaus vyresni nei 18 m. amžiaus pacientai, sergantys persistuojančia/nuolatine vidutinio sunkumo ar sunkia astma, kuri buvo nustatyta gydytojo pulmonologo ne mažiau kaip 6 mėn. iki įtraukimo į tyrimą ir paskutines 6 savaites nebuvo astmos paūmėjimo epizodų. Palaikomajam gydymui pacientai vartojo IGK ir IVBA derinį, vaistai nebuvo keisti paskutines 4 savaites iki įtraukimo į tyrimą. Į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sergantys kitomis lėtinėmis ligomis (išskyrus lėtinį rinitą), smarkiai nutukę ar per paskutines 6 savaites iki įtraukimo į tyrimą susirgę ūmine liga. Įtraukiant pacientus į rūkymą ir kitus žalingus įpročius nebuvo atsižvelgiama. Astmos sunkumas nustatytas ligos diagnozavimo dieną ir vertintas gydančiojo gydytojo.

Astmos kontrolė buvo vertinama pagal pacientų užpildytus klausimynus (1 lentelė), paruoštus remiantis GINA rekomendacijomis. Laikyta, kad astma kontroliuojama gerai, jei surinkta  $\leq 4$  balų, o nekontroliuojama – jei  $\geq 14$  balų, tarpinis balų skaičius rodė iš dalies kontroliuojamą astmą. Pacientai užpildydavo klausimynus kiekvieno apsilankymo metu. Norint nustatyti, ar įtakos astmos kontrolei gali turėti kiti veiksniai, informacija surinkta iš pacientų medicinos dokumentų: diagnozės nustatymo data, diagnozė, rūkymo, alergijos istorija, astmos nuolatinis gydymas bei simptomų malšinimas. Plaučių funkcijos rodikliai matuoti per pacientų reguliarius apsilankymus (palaikomojo astmos gydymo metu): forsuotas iškvėpimo tūris per 1 sekundę ( $FEV_1$ ), didžiausias iškvėpimo oro srovės greitis (PEF), maksimalus vidutinis iškvėpimo srovės greitis tarp 25 proc. ir 75 proc. FVC ( $FEF_{25-75}$  proc.), maksimalus iškvėpimo greitis (MEF) 25 proc. ir MEF 75 proc.

### Rūkančiųjų pogrupis

35 proc. pacientų, įtrauktų į tyrimą, buvo rūkantys ar anksčiau rūkę, vidutinis rūkymo intensyvumas –  $19,0 \pm 3,6$  pakmečiai. Nors rūkymo intensyvumas neturėjo įtakos IGK dozei, jis gerokai padidino nekontroliuojamos astmos dažnumą, palyginti su niekada nerūkusių pacientais (11 proc., palyginti su 23 proc.,  $p < 0,05$ ).

### REZULTATŲ APTARIMAS

Tyrimo dalyvavo 111 pacientų (81 moteris ir 30 vyrų), kurie buvo suskirstyti į dvi grupes pagal tai, kokio tipo inhaliatorių naudojo – dozuotą aerozolinį (DAI) ar dozuotą miltelinį (DMI). Pacientų astmos kontrolė abiejose tyrimo grupėse ir visoje tyrimo populiacijoje matyti 2 lentelėje ir 1 paveiksle. Lyginant dviejų tipų inhaliatorius, nustatyta, kad DAI grupėje kontroliuojamos astmos dažnumas buvo didesnis nei DMI grupėje ( $p = 0,031$ ; Chi kvadratas).

Vidutinis astmos kontrolės balas buvo statistiškai reikšmingai mažesnis itin smulkių dalelių DAI grupėje, palyginti su didelių dalelių DMI grupe ( $p = 0,016$ ). Tai leidžia manyti, kad astma geriau kontroliuota gydant pacientus BDP/F itin smulkių dalelių DAI. Nagrinėjant atskirus astmos kontrolės kriterijus, nustatyta, kad vidutiniai dienos simptomų balai buvo statistiškai reikšmingai mažesni itin smulkių dalelių DAI grupėje, palyginti su didelių dalelių DMI grupe ( $p = 0,012$ ), statistiškai reikšmingai mažiau suvartota ir skubiosios pagalbos vaistų ( $p = 0,025$ ). Balai, atspindintys naktinius simptomus ir fizinio aktyvumo ribotumą, tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Pažymėtina, kad vidutinė paros IGK dozė buvo statistiškai reikšmingai mažesnė naudojant BDP/F itin smulkių dalelių DAI. Taigi šioje grupėje astmos kontrolė pasiekta vartojant mažiau IGK ( $p < 0,001$ ; 2 pav.). Jokių statistiškai reikšmingų spirometrijos rodiklių skirtumų tarp gydymo grupių nebuvo nustatyta.

Kaip ir minėta, astmos kontrolės lygis nustatytas naudojant šiam tyrimui pritaikytą klausimyną pagal dabartines GINA rekomendacijas. Pagal GINA rekomenduojamą astmos kontrolės vertinimą (kuris apima ir plaučių funkciją) 38,74 proc. pacientų astma buvo gerai kontroliuojama, 38,74 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 22,52 proc. – nekontroliuojama.

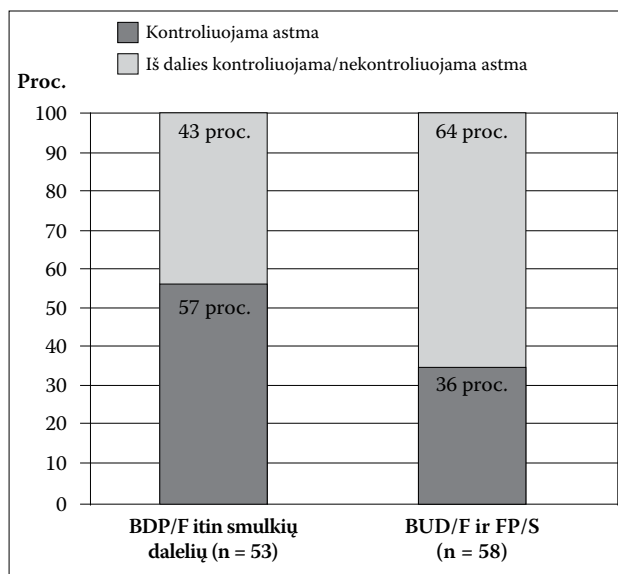
### APTARIMAS

Tai pirmasis realių sąlygų tyrimas, skirtas palyginti BDP/F itin smulkių dalelių DAI klinikinį efektą su kitais sudėtiniais vaistų inhaliatoriais. Ankstesnių klininių atsitiktinių imčių tyrimais nenustatyta skirtumų tarp BDP/F itin smulkių dalelių DAI ir BUD/F ar FP/S didelių dalelių DMI vertinant plaučių funkciją, skubiosios pagalbos vaistų vartojimą, paūmėjimų skaičių ir saugumą [22, 23]. Tačiau šie tyrimai neatspindėjo kasdienio įprastinio vaisto vartojimo, kai nurodymų laikymasis arba paciento gebėjimas naudoti inhaliato-

2 lentelė. Astmos kontrolės dažnumas pacientų grupėse

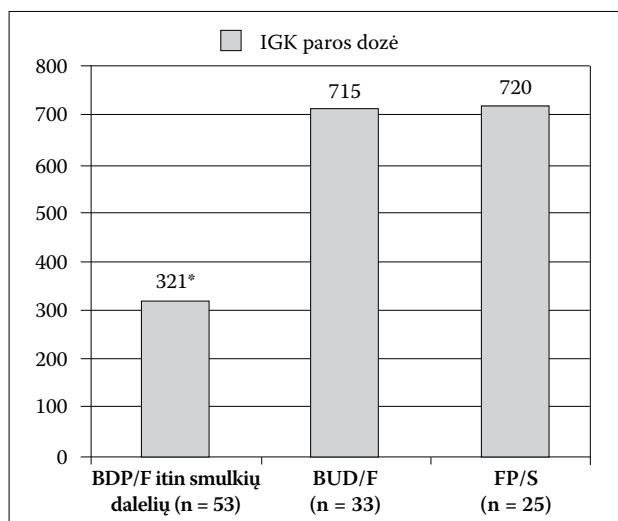
	BDP/F itin smulkių dalelių DAI (n = 53)	BUD/F ir FP/S DMI (n = 58)	Visi (n = 111)
Kontroliuojama	30 (56,60 proc.)*	21 (36,21 proc.)	51 (45,94 proc.)
Iš dalies kontroliuojama	17 (32,08 proc.)	26 (44,83 proc.)	43 (38,74 proc.)
Nekontroliuojama	6 (11,32 proc.)	11 (18,96 proc.)	17 (15,32 proc.)

\* $p = 0,031$



1 pav. Astmos kontrolės lygis skirtingų inhaliatorių grupėse

BDP – beklometazono dipropionatas, BUD – budezonidas, FP – flutikazono propionatas, F – formoterolis, S – salmeterolis.



2 pav. Vidutinė IGK paros dozė (µg) skirtingose pacientų grupėse

\* $p < 0,0001$  BDP/F lyginant su BUD/F ir FP/S.

rių gali turėti įtakos tyrimų rezultatams.

Naudojant itin smulkių dalelių DAI, pagerėja vaisto kaupimasis ir pasiskirstymas plaučiuose, veiksmingumas mažiau priklauso nuo įkvėpimo technikos [8]. Be to, tyrimo rezultatai atskleidžia, jog astmos kontrolė

buvo statistiškai reikšmingai geresnė tų pacientų, kurie naudojo BDP/F itin smulkių dalelių DAI, palyginti su didelių dalelių DMI grupe. BDP/F itin smulkių dalelių DAI grupėje dienos simptomų buvo statistiškai reikšmingai mažiau, taip pat mažiau suvartota ir skubiosios pagalbos vaistų, kas rodo geresnę astmos kontrolę realiaame gyvenime.

Sergant astma, uždegimas ir remodeliacija vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, todėl ir gydymas turi apimti visą bronchų medį. Vienintelio BDP/F itin smulkios dalelės pasiekia ne tik stambiuosius, bet ir smulkiuosius astma sergančių pacientų kvėpavimo takus [15]. Geresnis vaisto patekimas į kvėpavimo takus sudaro sąlygas vienodai veiksmingai gydyti uždegimą bei bronchokonstrikciją visame bronchų medyje, prisideda prie geresnės pacientų, gydomų BDP/F itin smulkių dalelių DAI, astmos kontrolės. Kitaip tariant, itin smulkių dalelių BDP/F gali pasiekti bei gydyti ir periferines bronchų medžio dalis, kurių nepasiekia didelių dalelių vaistai, o tai kliniškai svarbu.

Esami ar būvę rūkoriai iš tyrimo nepašalinti, nes jie sudaro didelę dalį astma sergančių pacientų. Rūkančių ir nerūkančių astma sergančių pacientų astmos kontrolė buvo panaši, tačiau nekontroliuojamos astmos dažnumas buvo statistiškai reikšmingai didesnis rūkančiųjų grupėje. Rūkantys astma segantys pacientai dažniausiai į klinikinius tyrimus neįtraukiami, todėl duomenų apie rūkančių ar metusių rūkyti astmos ligonių ligos kontrolę maža.

Pažymėtina, jog rezultatų pasiekta vartojant mažesnę IGK paros dozę, o tai rodo, kad gydant BDP/F itin smulkių dalelių DAI garantuojamas didesnis vaisto viename mikrograme veiksmingumas, palyginti su BUD/F ir FP/S. Tai labai svarbus veiksnys, nes dažnai gydymo režimo blogiau laikomasi dėl baiminimosi vartoti gliu-

kokortikoidus, o mažesnis kiekis gliukokortikoido viename mikrograme galėtų išspręsti šią problemą [28].

Realių sąlygų tyrimo duomenimis, astma buvo kontroliuojama 45,9 proc. pacientų, iš dalies kontroliuojama – 38,7 proc., nekontroliuojama – 15,3 proc. Šie rezultatai atitinka stebėjimo tyrimų, vertinančių astmos kontrolę, duomenis. Klinikinio tyrimo, vykdyto 10 Europos šalių, rezultatai atskleidė, kad, gydant neįkvepiamais gliukokortikoidais, astma buvo tinkamai kontroliuojama 45 proc. pacientų, o gydant įkvepiamais – tik 15 proc. [1].

Šis realių gyvenimo sąlygų tyrimas rodo, jog, gydant IGK ir IVBA sudėtiniais vaistais, astmos kontrolė pagal GINA astmos rekomendacijas pasiekama didelėje astma sergančių pacientų grupėje. Pacientų, gydytų BDP/F itin smulkių dalelių DAI, astmos kontrolė buvo geresnė nei gydytų didelių dalelių BUD/F bei FP/S, išpurškiamais per DMI, o tai skatina manyti, kad inhaliatorių skirtumai bei vaistų formulės gali turėti didelės įtakos klinikinėje praktikoje siekiant geresnių gydymo rezultatų.

**ASTHMA CONTROL INPATIENTS RECEIVING INHALED CORTICOSTEROID AND LONG-ACTING BETA2-AGONIST FIXED COMBINATIONS. A REAL-LIFE STUDY COMPARING DRY POWDER INHALERS AND A PRESSURIZED METERED DOSE INHALER EXTRAFINE FORMULATION**

**EDITA GASIŪNIENĖ**

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCE

**Keywords:** asthma control, inhaler, beclomethasone propionate, formoterol, extra-fine.

**Summary.** The real-life study results, which compares asthma control in asthmatic patients treated with dry powder inhalers or a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation, are discussed in this article.

**LITERATŪRA**

- Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jögi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R: Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120(6):1360-7.
- GINA (Global Initiative on Asthma), National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute: Global Strategy for asthma management and prevention 2009 [http://www.ginasthma.com].
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE, GOAL Investigators Group: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170(8):836-44.
- Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, McEvoy A, Palkonen S, Price DB, Thomas M, Valovirta E, Wahn U: The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008, 32(6):1433-42.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST: Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114(1):40-7.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjermer L: Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008, 102(12):1681-93.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, Dekhuijzen R, Sanchis J, Viejo JL, Barnes P, Corrigan C, Levy M, Crompton GK: Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma. *Respir Med* 2008, 102(4):593-604.
- Chrystyn H, Price D: Not all asthma inhalers are the same: factors to consider when prescribing an inhaler. *Prim Care Respir J* 2009, 18(4):243-9.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, Smaildone GC, Guyatt G, American College of Chest Physicians, American College of Asthma, Allergy, and Immunology: Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005, 127(1):335-71.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, Douglas G, Muers M, Smith D, White J: 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(26):1-149.
- Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T, Haidl P: Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008, 21(4):321-8.
- Molimard M, Le Gros V: Impact of patient-related factors on asthma control. *J Asthma* 2008, 45(2):109-13.
- Molimard M, Raheison C, Lignot S, Depont F, Abouelfath A, Moore N: Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care. *J Aerosol Med* 2003, 16(3):249-54.

*Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.*