

# Bronchų astma: teorija ir praktika

Doc. dr. Diana Barkauskienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Gydant astmą siekiama ne tik apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų, bet ir sudaryti sąlygas gyventi visavertį gyvenimą kontroliuojant ligą. Vaistus astmai gydyti galima skirti į dvi grupes: simptominius ir kontroliuojamuosius.

Pirmieji yra beta 2 agonistai, šalinantys ar lengvinantys ligos simptomus, o antrieji – gliukokortikosteroidai, vartojami nuolatos, kad nepasireikštų astmos simptomų. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai dažnai derinami su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu (IVBA).

## ASTMOS GYDYMAS

GINA rekomenduoja pakopinį astmos gydymą. Įvertinus, kaip astma kontroliuojama ir koks tuo metu gydymas taikomas, pacientas priskiriamas vienai iš penkių gydymo pakopų. Vėliau gydymas parenkamas ir keičiamas atsižvelgiant į paciento ligos kontrolės lygmenį. Jei tris mėnesius gydoma astma išlieka tik iš dalies kontroliuojama, būtina intensyvuoti paciento gydymą, jei astma lieka visai nekontroliuojama, rekomenduojama pereiti prie aukštesnės pakopos gydymo. Jei astma kontroliuojama ne trumpiau kaip tris mėnesius, pereinama prie viena pakopa žemesnio gydymo ir siekiama parinkti žemiausią, tačiau astmos kontrolę garantuojančią gydymo pakopą bei mažiausią vaistų dozę.

Anksčiau negydyti pacientai pradeda gydyti antros pakopos vaistais. Tai tinka lengva astma sergantiems pacientams, tačiau, jei astma vidutinio sunkumo ar sunki, iš karto skirtini trečios pakopos vaistai.

### Gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais

Visos tarptautinės rekomendacijos teigia, kad svarbiausias ilgalaikio astmos gydymo tikslas – kvėpavimo takų uždegimo slopinimas, o būtent nepakankamas kvėpavimo takų uždegimo gydymas yra blogos simptomų kontrolės priežastis. IGKS astmos ligoniui yra būtini, turi būti vartojami ilgą laiką ir reguliariai. Net mažos IGKS dozės daugeliui pacientų greitai pagerina klinikinius simptomus ir plaučių funkcijos rodiklius [24].

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Ja sergant nustatoma bronchų liaukų hipertrofija, padidė-

jęs taurinių ląstelių skaičius, židininė fibrozė, sustorėjęs savasis gleivinės dangalas, lygiųjų raumenų hipertrofija, bronchų sekreto kamštukai kvėpavimo takų spindžiuose. Kvėpavimo takų persitvarkymas – ilgalaikio uždegimo padarinys, o nepakankamas uždegimo slopinimas vaistais skatina formuotis negrįžtamus pokyčius. Dar daugiau – bronchų biopsinės medžiagos tyrimai rodo, kad kvėpavimo takų struktūrinių pokyčių atsiranda jau ankstyvoje ligos stadijoje [24], o asmenų, sergančių lengva intermituojančia astma, bet nevarojančių IGKS, pokyčiai didesni nei lignonų, vartojusių IGKS [4].

Anksti paskyrus uždegimą slopinantį gydymą galima sumažinti bronchų reaktyvumą, stabdyti kvėpavimo takų persitvarkymo procesą ir pagerinti klinikines baigtis. Įrodyta, kad delsimas skirti IGKS lemia struktūrinių pokyčių didėjimą net sergant nesunkia astma. Atliktas tyrimas, kurio metu matuotas kvėpavimo takų biopsinės medžiagos tinklinės pamatinės membranos storis (Rbm,  $\mu\text{m}$ ) sveikiems ir sergantiems astma asmenims. Gauti rezultatai rodo, kad tinklinės pamatinės membranos storis buvo daug didesnis pacientų, sergančių lengva astma, nei sveikųjų, ji storesnė ir lengva astma sergančių asmenų, kurie nevaroja IGKS, nei tų, kurie gydomi IGKS [4]. Nustatyta, kad didesnės IGKS dozės veiksmingiau stabdo persitvarkymą nei mažos (1 pav.) [5].

START (angl. *The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma*) klinikinio tyrimo duomenimis, lengvos astmos atveju anksti skirtas IGKS (budesonidas) labai pagerino astmos kontrolę ir sumažino papildomų vaistų vartojimą [6].

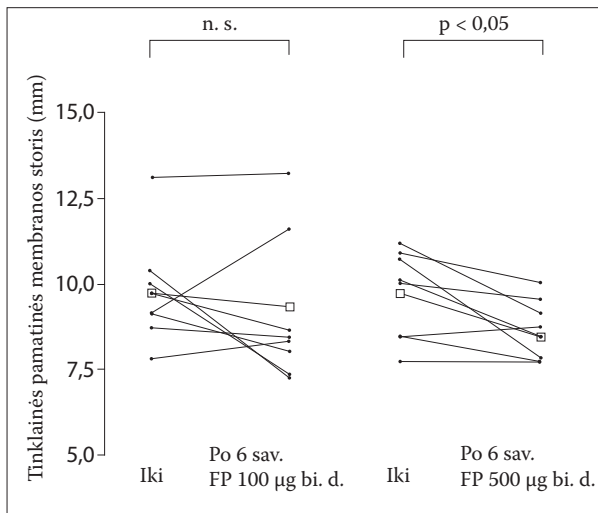
Taigi IGKS yra veiksmingiausi kvėpavimo takų uždegimą slopinantys vaistai ir vilkinimas juos skirti lemia struktūrinių pokyčių didėjimą ir ligos eigos blogėjimą.

Vienas iš GINA iškeltų ilgalaikės astmos kontrolės tikslų – minimalus astmos paūmėjimų skaičius. Astmos paūmėjimų daug geriau išvengti, nei juos gydyti. Daugelis pacientų prieš astmos paūmėjimą jaučia perspėjamuosius simptomus, ir tik po kelių dienų pasireiškia patys sunkiausi. Taigi yra laiko, kai galima užkirsti kelią paūmėjimui [7, 10]. Dažnai, atsiradus simptomų, pacientai patys reguliuoja savo gydymą. Trumpo poveikio beta 2 agonistai, kurie neslopina uždegimo, didesnėmis dozėmis vartojami tik atsiradus pirmiesiems paūmėjimo simptomams. Tuo tarpu IGKS gerai slopina uždegimą ir paūmėjimo simptomus, tačiau dažnai jų dozė padidinama pavėluotai, dėl to paūmėjimas stiprėja [7]. Siekiant išvengti sunkių astmos paūmėjimų, reikalingas lankstus, pagal klinikinę situaciją pritaikomas gydymo būdas. Įrodyta, kad padvigubinus IGKS dozę, kai pajuntami perspėjamieji astmos paūmėjimo simptomai, sunkaus astmos paūmėjimo galima išvengti ar bent palengvinti eigą, sumažinti geriamųjų gliukokortikosteroidų vartojimą [8, 9].

Reguliarus IGKS vartojimas daugiau kaip 30 proc. sumažina ligos paūmėjimo ir hospitalizavimo atvejų, palyginti su nereguliariu [11, 12]. Vadinasi, kuo ilgiau (reguliariai) ligois vartos IGKS, tuo jų palankus poveikis bus reikšmingesnis.

### Gydymas beta 2 agonistais

Bronchus plečiantys vaistai atpalaiduoja bronchų lygiuosius raumenis ir sumažina bronchų spazmą. Inhaliuojamieji beta 2 agonistai yra veiksmingiausi bronchus plečiantys vaistai, skiriami astmai gydyti. IVBA kartu su IGKS rekomenduojama skirti visiems (jei nėra kontraindikaci-



1 pav. DIDESNĖS IGKS DOZĖS VEIKSMINGIAU MAŽINA STRUKTŪRINIUS POKYČIUS

Cheta A, Irkt., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003 <http://arccm.atsjournals.org/content/vol167/issue5/images/large/200207-7100Cf5.jpeg>

jų) pacientams, kuriems taikomas ketvirtos ir penktos pakopos gydymas. Trečiojoje pakopoje IVBA kartu su IGKS gali būti skiriami kaip vienas iš gydymo būdų. Tačiau vartojami reguliariai jie praranda savo veiksmingumą (tachifilaksija), silpnėja bronchus plečiantis poveikis ir apsauginės savybės, gebėjimas sumažinti bronchų reaktyvumą.

Išanalizavus daugelio tyrimų duomenis įrodyta, kad prie reguliariai bent vieną savaitę vartojamų beta 2 agonistų organizmas pripranta, ir ligos kontrolė būna blogesnė nei vartojant placebo [13].

IVBA gerokai padidina ligos paūmėjimų ir mirties nuo astmos riziką [14]. IVBA nuolatiniam astmos gydymui be IGKS skirti negalima, nes kuo ilgiau ir reguliariau ligonis vartos IVBA, tuo jų veiksmingumas bus silpnesnis, o nepageidaujamas poveikis stipresnis. IVBA lengvina astmos simptomus: kosulį, švokštimą, dusulį, bet uždegimo procesas tęsiasi ir turi būti gydomas IGKS.

Nesunkia astma sergantiems pacientams pirmiausia turi būti skiriama pakankama IGKS dozė. Jei gydant tinkamomis IGKS dozėmis išlieka reikšmingų astmos simptomų arba astma yra vidutinio sunkumo ar sunki, gydymą rekomenduojama papildyti IVBA. OPTIMA [16] klinikiniame tyrime pacientai, sergantys lengva persistuojančia astma, buvo suskirstyti į dvi grupes (A grupė – asmenys, niekada negydyti IGKS, B grupė – IGKS gydyti pacientai). A grupės pacientai gydyti budesonido 100 µg 2 k. per parą, budesonido 100 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg arba placebo. B grupės pacientai – budesonido 100 µg 2 k. per parą, budesonido 100 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg arba budesonido 200 µg 2 k. per parą ir formoterolio 4,5 µg. A grupės pacientų gydymo rezultatai rodo, kad geriausiai astma buvo kontroliuojama taikant monoterapiją budesonidu: per vienerius metus nekontroliuojamos astmos dienų buvo 7,3 proc., o papildomai skiriamas formoterolis tokiems ligoniams simptomų kontrolė nepagerino (nekontroliuojamos astmos dienų per metus buvo 8,3 proc.). Nustatyta, kad ligoniams, sergantiems lengva persistuojančia astma, kurie dar nebuvo gydyti IGKS, budesonidas 60 proc. sumažino astmos paūmėjimo ri-

ziką ir 48 proc. nekontroliuojamos astmos dienų skaičių, palyginti su placebo. B grupės rezultatai rodo, kad IGKS jau anksčiau gydytiems pacientams papildomai skirtas formoterolis sumažino paūmėjimo riziką ir nekontroliuojamos astmos dienų skaičių nuo 43 iki 30 proc., o gydymas formoteroliu buvo efektyvesnis nei padvigubinta budesonido dozė.

IVBA gali slėpti uždegimą. Įrodyta, kad, nors simptomų nėra, plaučių funkcijos rodikliai geri, savaitę prieš astmos paūmėjimą skrepliuose daug didesnis skaičius eozinofilų buvo rastas pacientams, vartojusiems salmeterolį, palyginti su placebo (atitinkamai 19,9 ir 9,3 proc.) [15].

### Gydymas sudėtiniais IGKS ir IVBA preparatais

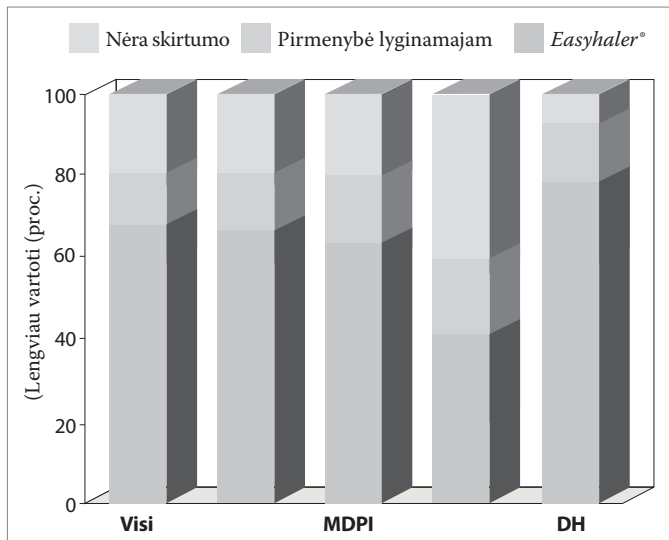
Šiuo metu plačiai vartojami sudėtiniai IGKS ir IVBA preparatai. IGKS kartu su IVBA veikia sinergiškai, todėl galima sumažinti IGKS dozes. Tačiau reikia turėti omenyje, kad didesnės IGKS dozės kvėpavimo takų uždegimą slopina veiksmingiau [5]. Ir tik tuo atveju, jei didelėmis IGKS dozėmis nepavyksta gerai kontroliuoti astmos, papildomai reguliariam gydymui galima paskirti IVBA.

Kai IGKS ir IVBA skiriami kartu, jų galima įkvėpti iš atskirų ar iš vieno inhaliatoriaus (fiksotas IGKS ir IVBA derinys). Kiekvienas šių būdų turi privalumų ir trūkumų [17]. Svarbiausias privalumas tas, kad patogiau vartoti (tik vienas inhaliatorius). Tačiau ne visada įmanoma paskirti tinkamą IGKS dozę, kai astma yra nevisiškai kontroliuojama. Be to, fiksuotų dozių inhaliatoriai skiriami tais atvejais, kai pakaktų vieno IGKS, neatitinka pakopinio gydymo rekomendacijų.

GOAL (angl. *Gaining Optimal asthma Control*) tyrimas rodo, kad skiriant sudėtinių preparatų, taikant reguliarių nuolatinį astmos sunkumą atitinkantį gydymą, pritaikant dozę individualiai, galima smarkiai pagerinti astmos kontrolę [18]. Tyrimas apėmė tris pacientų, kurių astma nebuvo kontroliuojama iki tyrimo pradžios, grupes: iki tyrimo nevartojusių IGKS, vartojusių mažas ir vidutines IGKS dozes. Vienerius metus trukusiame tyrime dalyvavo 3 421 pacientas. Vienos grupės pacientams buvo skiriamas pakopinis gydymas flutikazono propionatu, kitos – flutikazono propionato ir salmeterolio deriniu. Daugiau pacientų gera astmos kontrolė buvo pasiekta vaistų deriniu, o ne vienu flutikazonu. Tačiau, esant vidutinio sunkumo astmai, šis skirtumas nedidelis (tik 8 proc.), todėl tai dar kartą įrodo, kad gerą astmos kontrolę sergantiems vidutinio sunkumo astma galima pasiekti ir taikant tik monoterapiją IGKS. Flutikazono ir salmeterolio deriniu gydytiems pacientams, pasiekus visišką kontrolę, simptomų neatsirado 81 proc. savaitę, o tiems, kuriems pasiekta gera kontrolė, simptomų nebuvo 86 proc. savaitę.

GOAL tyrimo rezultatai rodo, kad, neatsižvelgiant į ligos sunkumą, daugumai astma sergančių pacientų įmanoma pasiekti ligos kontrolę ir pasiektą išlaikyti.

Taigi nereguliariai ir nepakankamai gydantis IGKS, didėja tikimybė ligos paūmėjimų bei kvėpavimo takų persitvarkymo, lemiančio nepataisomus padarinius: stabilią bronchų obstrukciją, menkai pasiduodančią beta 2 agonistų poveikiui. Sumažėjus ar net išnykus simptomams, astmos gydymas ligą kontroliuojančiais vaistais (IGKS ar jų deriniais su IVBA) dar turėtų būti tęsiamas gan ilgai. Vėliau dozę galima mažinti ir gydy-



2 pav. INHALIATORIŲ PASIRINKIMO GALIMYBĖ

mą tęsti mažesne doze, išlaikant astmos kontrolę, kaip rekomenduoja pakopinio astmos gydymo principai.

Deja, klinikinėje praktikoje astmos kontrolė nuo GINA siekiamų tikslų labai skiriasi [19]. Daugelis pacientų jaučia simptomus dieną ar naktį bent kartą per savaitę, turi skubiai atvykti pas gydytojus, astma riboja jų kasdienę veiklą.

### INHALIATORIŲ NAUDOJIMAS IR JŲ SAVYBĖS

Viena pagrindinių sąlygų, norint pasiekti gerą astmos kontrolę, – taisyklingas inhaliatoriaus naudojimas. Šiuo metu klinikinėje praktikoje naudojama įvairių konstrukcijų ir veikimo mechanizmo vaistų inhaliatorių. Gydytojai gali būti nelengva parinkti geriausią, tinkamiausią konkrečiam pacientui, atsižvelgus į jo amžių, ligos pobūdį ir sunkumą, reikalingų dozių skaičių, vaisto toleravimą ir kitas aplinkybes.

Svarbu, kad gydytojas, paskyręs pacientui nustatytą veikliosios medžiagos dozę, būtų tikras, kad tokią dozę pacientas ir gavo. Be to, svarbu, kad išleista ir iš inhaliatoriaus atsipalaidavusi smulkių dalelių dozė, kiekvieną kartą naudojant inhaliatorių sutaptų. Kaip parodė atlikti tyrimai, kai kurių konstrukcijų inhaliatorių išleistoji ir atsipalaidavusi dozės gali skirtis net 18 procentų [19]. Kaip minėta, labai reikšmingas praktinis inhaliatoriaus pranašumas – nesudėtingas, lengvas jo naudojimas. Todėl pacientui parinkti tinkamą inhaliatorių yra taip pat svarbu kaip ir vaistą astmai gydyti.

Dozuoti aerozoliniai inhaliatoriai (DAI) pasaulyje vis dar išrašomi dažniausiai. Tačiau daugeliui ligonių kyla sunkumų juos naudojant. Ligonis turi suderinti įkvėpimą su vaistų atsipalaidavimu. Tyrimas rodo, kad 71 proc. pacientų turėjo problemų, naudodami šį inhaliatorių, ir beveik pusės jų astma buvo kontroliuojama tik iš dalies [19]. Netgi taisyklingai naudojant DAI, tik 20 proc. atsipalaidavusios vaisto dozės pasiekia plaučius, o didelė dalis vaisto lieka burnoje ar ryklėje [19]. Be to, kai kuriems ligoniams šaltos aerozolio dalelės sukelia nosiaryklės dirginimą, kosulį, ir ligonis savaime nutraukia pradėtą įkvėpimą. Tarpinės, naudojamos kartu su DAI, iš dalies gali išspręsti šias problemas. Didesnė dalis vaisto dozės pasiekia plaučius ir pagerina klinikinį

efektą, mažiau vaisto nusėda burnoje ar ryklėje.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje vienas iš inhaliuojamųjų prietaisų yra *Easyhaler* („Berlin-Chemie Menarini“). Svarbiausia jo savybė – smulkių dalelių vienodumas. Be to, vaistų atsipalaidavimas nepriklauso nuo kvėpavimo – tai išsprendė įkvėpimo reguliavimo problemą, nereikia derinti įkvėpimo ir inhaliatoriaus paspaudimo, kaip vartojant DAI. Buvo nustatyta, kad, naudojant DMI, vaistų į plaučius patenka du kartus daugiau [19]. Labai naudinga ir tai, kad dozė nepriklauso nuo paciento įkvėpimo greičio ir stiprumo, t. y. net vidutiniškai įkvėpus, *Easyhaler* esantys vaistai gerai patenka į plaučius, o tai labai svarbu sunkiai sergantiems ligoniams ir vaikams, kurie nesugeba pasiekti reikiamo įkvėpimo tėkmės greičio [20].

Lietuvoje vartojami *Easyhaler* yra pripildyti šių veikliųjų medžiagų:

- gliukokortikosteroido budesonido („Neplit“);
- greito/ilgo veikimo beta-2 agonisto formoterolio („Diffumax“);

Atskirų inhaliatorių *Easyhaler* naudojimas sudaro sąlygas keisti gydymo intensyvumą, parinkti įvairius preparatus ir dozių derinius ir taip pasiekti reikiamą atsaką pagal ligos sunkumą, be reikalo nevartoti antro vaisto. Taip galima gydyti astmą pagal GINA 2006 m. rekomendacijas: kai ligai kontroliuoti reikia tik monoterapijos IGKS, galima ligoniui skirti budesonido. Prireikus, gydymą galima papildyti formoteroliu, o pasiekus simptomų kontrolę, vėl grįžti prie monoterapijos IGKS.

Parentant inhaliatorių labai svarbu, ar prietaisas yra priimtinas pacientui, reikia įsitikinti, ar lengva jį bus naudoti. Devynių klinikinių tyrimų (802 pacientai) metaanalizė parodė, kad 60–75 proc. sergančiųjų astma, pasirinkdami inhaliatorių, pirmenybę teiktų *Easyhaler* (2 pav.) [22].

Taigi *Easyhaler* būdingos svarbiausios inhaliatoriaus savybės: smulkių dalelių dozės vienodumas, nuo įkvėpimo greičio nepriklausomas veikimas, pacientų teikiama pirmenybė.

### LITERATŪRA

1. S. Holgate, H. Bisgaard et al. The Brussels declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 2008; 32: 1433-1442.
2. World Health Organization. *Bronchial Asthma Fact Sheet* 2000.
3. Lugogo N.L. et al. Epidemiology of asthma. *Clinics in chest medicine* 2006; 27: 1-15.
4. Shiba K., Kasahara K., Nakajima H., Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002; 122: 1622-1626.
5. Cheta A., Zanini A., Foresi A., Donno M. et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:751-757.
6. W. Busse, S. Pedersen, R. Pauwels et Al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1167-1174.
7. Partridge M.R. et al. attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulmonary Medicine* 2006.
8. Harrison, T.W.; Osborne, J.; Newton, S., et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363:271-5.
9. Harrison T.W. et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomized controlled trials. *Lancet* 2004, 363: 271-275.
10. Asthma exacerbations: prevention is better than cure. The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:836-44.
11. Suissa S, Ernst P et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332-336

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 27).