

ASTMOS KONTROLĖ VIENU INHALIATORIUMI– NAUJA ASTMOS GYDYMO STRATEGIJA

DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: astma, uždegimas, gliukokortikosteroidas, ilgai veikiantis β_2 agonistas, SMART.

Santrauka. Vaistų deriniai (inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų (IGKS) ir inhaliuojamųjų ilgai veikiančių β_2 agonistų) viename inhaliatoriuje yra labai veiksmingi gydant astmą, nes pasižymi sinerginiu poveikiu, t. y. padeda geriau kontroliuoti astmą negu vartojant vien IGKS.

Klinikiniai tyrimai rodo, kad inhaliatorius, kurio sudėtyje yra budezonido ir formoterolio, gali būti vartojamas ir ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, ir papildomai simptomams šalinti. Tokia gydymo metodika pavadinta SMART (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Gydant SMART metodika, astmą pavyko kontroliuoti mažesnėmis IGKS dozėmis bei sumažinti sunkių astmos paūmėjimų.

Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai (IGKS) yra pagrindiniai vaistai nuolatiniai astmai gydyti, nes veiksmingiausiai slopina kvėpavimo takų uždegimą sergant astma [1, 2]. Šiandien jau akivaizdžiai įrodyta, kad pacientus, kuriems nepavyksta kontroliuoti astmos mažomis IGKS dozėmis, papildomai gydant ilgai veikiančiais inhaliuojamaisiais β_2 agonistais (IVBA salmeteroliu arba formoteroliu) sumažėja simptomų, gerėja plaučių funkcija, suretėja astmos priepuoliai, t. y. astma tampa geriau kontroliuojama [3]. Todėl inhaliatoriai, kuriuose yra minėtų vaistų grupių deriniai: flutikazono ir salmeterolio (*Seretide, GlaxoSmithKline*) bei budezonido ir formoterolio (*Symbicort, AstraZeneca*) populiarūs ir dažnai vartojami. Juos vartoti patogiau, astmos kontrolei pasiekti pakanka mažesnių IGKS dozių, o kartu užtikrinama, kad papildomai skyrus IVBA pacientas nenutrauks gydymosi IGKS. Racionalu kartu su IGKS skirti IVBA, nes šie vaistai veikia sinergiškai, todėl kartu sėkmingiau reguliuoja astmos patofiziologinį procesą (1 pav.) [1].

VIENAS INHALIATORIUS (BUDEZONIDAS/ FORMOTEROLIS) ASTMOS ILGALAIKIAM NUOLATINIAM GYDYMUI IR SIMPTOMAMS ŠALINTI – KLINIKINĖS PRIELAIDOS

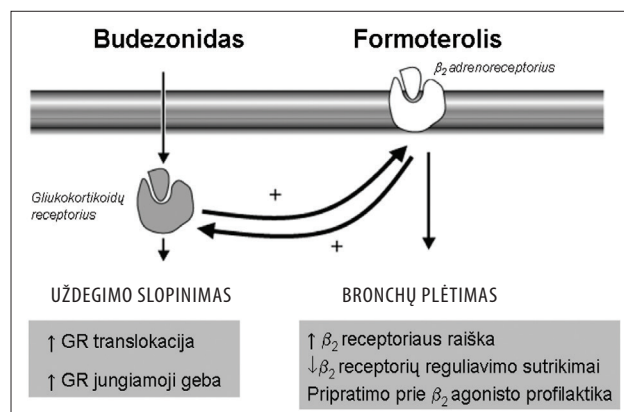
Paprastai sudėtinius preparatus skiriama vartoti du kartus per parą. Paros dozė nustatoma pagal astmos kontrolės lygmenį atsižvelgiant į simptomų pasireiškimą bei trumpai veikiančių β_2 agonistų (TVBA), pavyzdžiui, salbutamolio, kuris greitai šalina ar lengvina astmos simptomus, poreikį [2]. Jeigu pacientui būtina

dažnai vartoti TVBA, tai rodo, kad liga kontroliuojama nepakankamai, reikia intensyviai astmos gydymą kontroliuojamaisiais vaistais.

Prof. P. J. Barnes 2007 metais *Eur Respir J* žurnale paskelbė naujos astmos gydymo strategijos apžvalgą, pateikdamas išsamią šios metodikos prielaidų analizę [1].

Bronchus plečiantis poveikis

Klinikinių tyrimų rezultatai [4–6] rodo, kad formoterolį ir budezonidą viename inhaliatoriuje galima skirti ne tik ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, bet ir papildomai simptomams šalinti (vietoj TVBA); taip santykinai nedidelėmis vaistų dozėmis pagerinama astmos kontrolė bei suretinami paūmėjimai. Formoterolis veiksmingai slopina astmos simptomus, nes pradeda veikti greitai, bronchus plečiantis poveikis trunka ilgai, o galimi sisteminiai nepageidaujami reiškiniai panašūs



1 pav. GLIUKOKORTIKOSTEROIDO (BUDEZONIDO) IR ILGAI VEIKIANČIO β_2 AGONISTO (FORMOTEROLIO) SAŲVEIKA. PAGAL P. J. BARNES, 2002

kaip ir vartojant TVBA [1, 7]. Kartotinė formoterolio ir budezonido dozė yra tokia pat veiksminga kaip ir salbutamolio, bet saugesnė [1].

Uždegimą slopinantis poveikis

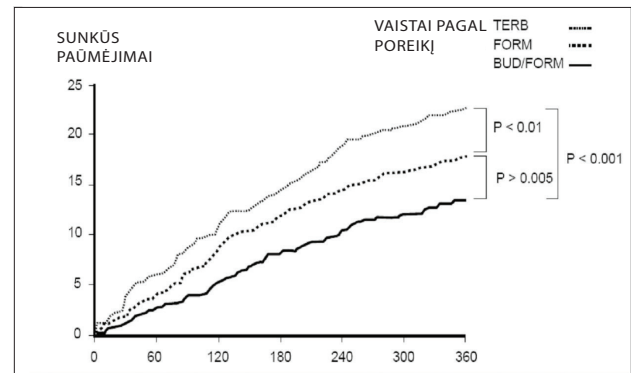
Sergant astma, kvėpavimo takuose vykstančiame uždegimo procese svarbų vaidmenį vaidina T limfocitai pagalbininkai Th-2 bei jų išskiriami citokinai, kurie atsakingi už eozinofilų infiltraciją. Gliukokortikosteroidai veiksmingai slopina Th-2 ląstelėse esantį transkripcijos faktorių GATA-3, kuris atsakingas už Th-2 citokinių sintezę, kartu greitai sumažina eozinofilų kiekį skrepliuose [1]. Anksčiau buvo manoma, kad IGKS gydant astmą pradeda veikti iš lėto, nes kvėpavimo takų hiperreaktyvumą sumažina per kelis mėnesius. Tuo tarpu klinikiniai astmos simptomai paprastai praeina jau po kelių gydymo dienų. Daugėja klinikinių tyrimų duomenų, įrodančių, kad IGKS santykinai greitai slopina kvėpavimo takų uždegimą sergant astma [9].

Įkvėpus budezonido, azoto oksido (NO) koncentracija, kuri atspindi uždegimo proceso intensyvumą astma sergančio paciento kvėpavimo takuose, greitai sumažėja, o visiškai normalizuojasi po dviejų gydymo dienų [8]. Greitas uždegimą slopinantis gliukokortikosteroidų poveikis nustatytas ir klinikiniame tyrime [9], kuriame lengva astma sergantiems ligoniams skyrus vienkartinę didelę dozę (2400 µg) inhaliuojamojo budezonido jau po šešių valandų skrepliuose statistiškai reikšmingai sumažėjo eozinofilų bei pasireiškė apsauginis poveikis nuo hipertoniinio druskos tirpalo sukeltos bronchokonstrikcijos.

Neseniai K. Maneechotesuwan su bendradarbiais atlikto klinikinio tyrimo duomenys rodo, kad lengvą astmą gydant formoteroliu, pacientų skrepliuose statistiškai reikšmingai sumažėja neutrofilų (β2 adrenoreceptorių yra ir ant neutrofilų), taip pat interleukino (IL)-8 koncentracija, o IGKS tokios įtakos neturi [10]. Pateiktų klinikinių tyrimų [9, 10] duomenys leidžia daryti prielaidą, kad gydant astmą sergantį pacientą budezonido ir formoterolio deriniu viename inhaliatoriuje galima išvengti ligos paūmėjimo, nes uždegimo progresavimą stabdo tiek budezonidas, tiek formoterolis. Sudėtinų vaistų, esančių viename inhaliatoriuje, veikimo mechanizmui tiksliai išsiaiškinti būtini tolesni tyrimai, padedantys invaziniais ir neinvaziniais metodais įvertinti kvėpavimo takų uždegimo biožymenų pokyčius.

SYMBICORT SMART KLINIKINIAI TYRIMAI

Klinikinio atsitiktinių imčių paralelinių grupių dvigubai aklo tyrimo, kuriame dalyvavo 2,5 tūkstančio pacientų, duomenimis, ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui vartojant budezonido ir formoterolio derinį viename inhaliatoriuje du kartus per parą ir prireikus jo inhaliuojant papildomai simptomams šalinti, plau-



2 pav. LAIKAS IKI PIRMO SUNKAUS PAŪMĖJIMO. VISIEMS PACIENTAMS TAIKYTAS VIENODAS PALAIKOMASIS ASTMOS GYDYMAS (BUDEZONIDU/FORMOTEROLIUI), O SIMPTOMAMS ŠALINTI (PAGAL POREIKĮ) VARTOTA ARBA BUDEZONIDO/FORMOTEROLIO, ARBA FORMOTEROLIO, ARBA TERBUTALINO (K. FRABE IR KT. 2006)

čių funkcija ir simptomų kontrolė tapo geresnė nei gydant tokiomis pat fiksuotomis budezonido ir formoterolio dozėmis arba keturis kartus per parą vartojant tik budezonidą bei papildomai simptomams šalinti TVBA (terbutalino) [11]. Tai patvirtina prielaidą, jog vienas inhaliatorius, kurio sudėtyje yra formoterolio ir budezonido, gali būti vartojamas ir ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, ir papildomai simptomams šalinti. Tokia gydymo metodika pavadinta SMART (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Svarbu tai, kad vienu inhaliatoriumi (SMART metodika) astma buvo kontroliuojama veiksmingiau nei budezonidu su TVBA, be to, astmos kontrolei pasiekti reikėjo mažesnės IGKS dozės [11]. Labiausiai nustebinęs skirtumas tarp dviejų astmos gydymo metodikų (įprastos fiksuotų vaisto dozių su TVBA ir SMART) buvo tai, kad gydant vienu inhaliatoriumi statistiškai reikšmingai sumažėjo sunkių ir vidutinio sunkumo astmos paūmėjimų, gydymo geriamaisiais gliukokortikosteroidais poreikis buvo mažesnis [12]. Nerimauta, kad kai kurie pacientai gali per dažnai inhaliuoti iš vieno inhaliatoriaus ir suvartoti nepageidaujamai didelę gliukokortikosteroidų dozę. Tačiau klinikiniai tyrimai parodė, kad gydant SMART metodika simptomams šalinti vidutiniškai per parą reikėjo tik vienos papildomos sudėtinio preparato inhaliacijos arba visai nereikėjo, retam pacientui prireikė didesnių dozių.

Svarbus klausimas – kaip paaiškinti SMART metodikos sėkmę? Pagal SMART metodiką, kai tas pats inhaliatorius (formoterolio/budezonido) naudojamas ir astmos simptomams palengvinti, kartu su bronchodilatatoriumi įkvepiama (skirtingai nei naudojant TVBA) gliukokortikosteroido, kuris vaidina pagrindinį vaidmenį slopinant uždegimą [13]. Klinikinis dvigubai aklas tyrimas, kuriame lygintas formoterolio/budezonido ir formoterolio, vartojamo astmos simptomams palengvinti, veiksmingumas, rodo, kad vaistų derinys labiau suretino astmos paūmėjimus (2 pav.) [14]. Tai patvirtino nuomonę, kad greta fiksuotos dozės kontroliuojamųjų vaistų papildomai „pagal reikalą“ vartojami gliukokortikosteroidai padeda sėkmingiau užkirsti kelią paūmėjimams ir apskritai kontroliuoti astmą.

APIBENDRINIMAS

Vaistų deriniai (IGKS ir IVBA) viename inhaliatoriuje yra labai veiksmingi gydant astmą, nes pasižymi sinerginiu poveikiu ir liga kontroliuojama geriau negu vartojant vien IGKS. Be to, jie yra patogūs vartoti, taigi pagerėja vaistų vartojimo nurodymų vykdymas. Tikėtina, kad pacientai, gydomi SMART metodu, labiau laikosi skirtojo gydymo režimo, mat jis ne tik garantuoja ilgalaikę astmos kontrolę, bet ir slopina uždegimą tada, kai to labiausiai reikia, – beprasidedant paūmėjimui. Formoterolį dėl jo savybių – ne tik ilgai trunkančio, bet ir greitai prasidedančio bronchus plečiančio poveikio – galima vartoti ir simptomams šalinti, o sudėtiniame preparate esantis gliukokortikosteroidas (budezoidas) efektyviai ir greitai slopina uždegimą. *Symbicort* SMART gydymo metodika, kai *Symbicort* vartojamas nuolatiniam gydymui ir simptomams šalinti, sukuria sąlygas veiksmingai kontroliuoti astmą mažesnėmis IGKS dozėmis bei sumažinti sunkių astmos paūmėjimų dažnumą.

Straipsnį remia Astra Zeneca.

LITERATŪRA

- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-595.
- Sakalauskas R (red). Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas 2007.
- Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004; 5: 17.
- Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-794.
- Balang VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-147.
- Bateman ED, Fairall L, Lombardi DM, English R. Budesonide/Formoterol and formoterol provide similar rapid relief in patients with acute asthma showing refractiveness to salbutamol. *Respir Res* 2006; 7: 13.
- Šitkauskienė B, Sakalauskas R. The role of beta(2)-adrenergic receptors in inflammation and allergy. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 157-162.
- Kharitonov SA, Donnelly LE, Montuschi P, Corradi M, Collins JV, Barnes PJ. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 889-896.
- Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-36.
- Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-1942.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
- Lundborg M, Wille S, Bjermer L, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-821.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-753.

ASTHMA CONTROL USING A SINGLE INHALER – NEW STRATEGY OF ASTHMA MANAGEMENT

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: asthma, inflammation, glucocorticosteroid, long-acting β_2 -agonist, SMART®.

Summary. Combination inhalers (inhaled glucocorticoids/inhaled long-acting β_2 -agonist) are very effective in asthma management, as they have complementary actions on the pathophysiology of asthma.

Clinical trials have demonstrated that a single inhaler (budesonide/formoterol) can be used for maintenance and relief, and has been described as the single inhaler for maintenance and relief therapy (SMART) approach. The treatment with a SMART approach markedly reduced the number of severe exacerbations and improved asthma symptom control compared with the other treatments.